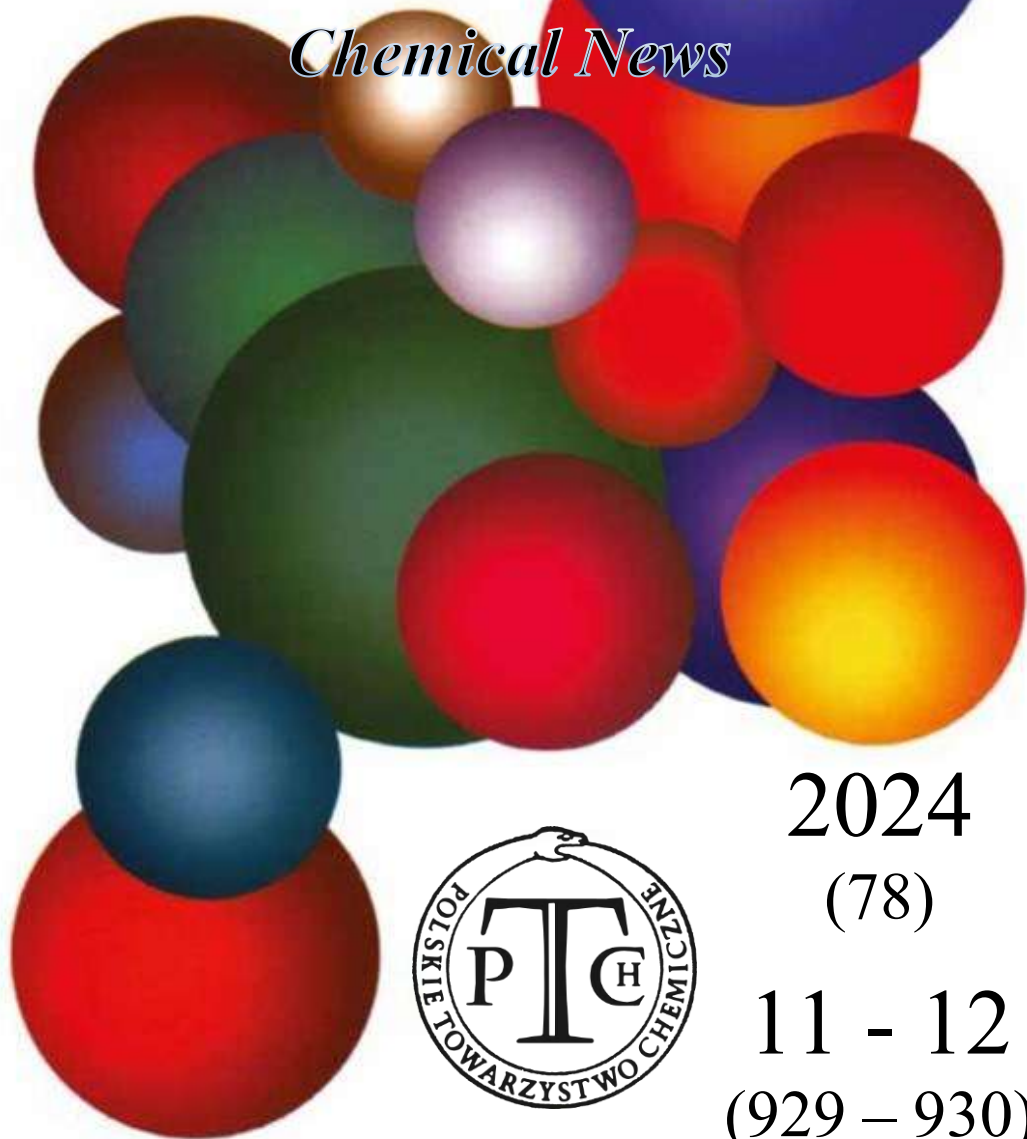


WIADOMOŚCI *chemiczne*

Chemical News



2024

(78)

11 - 12

(929 - 930)

ISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

RADA REDAKCYJNA

IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI, BOGUSŁAW BUSZEWSKI
(PRZEWODNICZĄCY), TADEUSZ GÓRECKI, MIETEK JARONIEC,
ANATÓL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI,
JERZY LESZCZYŃSKI, KRZYSZTOF MATYJASZEWSKI, PIOTR PANETH,
JANUSZ PAWLISZYN, K. MICHAŁ PIETRUSEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, SŁAWOMIR RUBINSZTAJN, GRZEGORZ SCHROEDER,
ANDRZEJ W. SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

MARCIN DRAĞ, ADAM JEZIERSKI, LESZEK KĘPIŃSKI,
LUDWIK KOMOROWSKI, WITOLD RYBA-ROMANOWSKI, SŁAWOMIR SZAFERT,
ANDRZEJ TROCHIMCZUK, KAZIMIERA WILK

REDAKTOR NACZELNY

PIOTR J. CHMIELEWSKI

P. O. SEKRETARZA REDAKCJI

DAGMARA JACEWICZ

e-mail: czasopisma@ptchem.pl

BIURO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO (FINANSE)

e-mail: biuro@ptchem.pl

MARTA PAWLAK (KOLPORTAŻ)

e-mail: kolportaz@ptchem.pl

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

e-mail: czasopisma@ptchem.pl

ADRES STRONY INTERNETOWEJ

<https://ptchem.pl/pl/chem-news>

©Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

Warszawa 2019

pISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

Obsługa artykułów:

Joanna Drzeżdżon

Skład i przygotowanie do druku:

Mateusz Drzeżdżon

Druk:

Sowa Sp. z o.o.

ul. Raszyńska 13, 05-500 Piaseczno

Tel.: +48(22) 431 81 40

Fax. +48(22) 431 81 50

e-mail: sowadruk@sowadruk.pl

**Laureaci nagród Polskiego Towarzystwa Chemicznego
(2024)**

**Laureaci nagrody za wyróżniające osiągnięcia naukowe
w dziedzinie chemii będące podstawą nadania stopnia
doktora habilitowanego w roku 2023**

PEPTYDOWE ZWIĄZKI MAKROCYKLICZNE: NOWE PERSPEKTYWY W DIAGNOSTYCE I TERAPII CHORÓB

PEPTIDE MACROCYCLIC COMPOUNDS: NEW PERSPECTIVES IN DIAGNOSTIC AND DISEASE TREATMENT

**Magdalena Wądrzyk^{1#}, Julia Miśkiewicz^{1#},
Paulina Kasperkiewicz^{1,*}**

*¹Katedra Chemii Biologicznej i Bioobrazowania, Wydział Chemiczny
Politechniki Wrocławskiej, ul. Na Grobli 15, 50-421 Wrocław
autorzy wnieśli równy wkład do publikacji
e-mail: paulina.kasperkiewicz@pwr.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Korzyści i wyzwania związane z zastosowaniem peptydowych związków makrocyklicznych
 - 1.1. Zalety stosowania związków makrocyklicznych
 - 1.1.1. Biodostępność związków makrocyklicznych
 - 1.1.2. Odporność na degradację
 - 1.1.3. Wpływ cyklizacji na selektywność związków peptydowych
 - 1.1.4. Wpływ cyklizacji na selektywność związków peptydowych
 - 1.1.5. Inne czynniki wpływające na stabilność związków makrocyklicznych
 - 1.2. Trudności związane z badaniami nad związkami makrocyklicznymi
 - 1.2.1. Synteza makrocyklicznych związków peptydowych
 - 1.2.2. Immunogenność związków makrocyklicznych
 2. Zastosowanie związków makrocyklicznych w medycynie
 - 2.1. Makrocykliczne leki przeciwdrobnoustrojowe
 - 2.2. Makrocykliczne leki przeciwnowotworowe
 - 2.3. Makrocykliczne leki hormonalne – analogi insuliny i somatostatyny
 3. Makrocykliczne związki w diagnostyce chorób cywilizacyjnych
 - 3.1. Makrocykliczne związki radioizotopowe
 - 3.2. Makrocykliczne sondy chemiczne
 4. Perspektywy
- Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

Mgr inż. Magdalena Wądrzyk, absolwentka Wydziału Chemii Politechniki Wrocławskiej, gdzie uzyskała tytuł zawodowy magistra w 2021 roku. Obecnie doktorantka w Szkole Doktorskiej Politechniki Wrocławskiej w dyscyplinie nauki chemiczne. W Katedrze Chemii Biologicznej i Bioobrazowania prowadzi szeroko zakrojone badania naukowe dotyczące heterogeniczności neutrofilii zależnej od proteaz serynowych. W swojej pracy skupia się nie tylko na monitorowaniu poziomu ekspresji enzymów, ale przede wszystkim ich aktywności. Do tego celu używa zaprojektowanych w zespole i uzyskanych substratowych sond chemicznych. Zdefiniowała nowe dotąd nieznanie populacje najliczniejszych komórek układu immunologicznego – neutrofilii.



<https://orcid.org/0000-0002-9880-3375>

Mgr inż. Julia Miśkiewicz ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, na specjalności Biotechnologia molekularna i Biokataliza. W 2024 roku uzyskała stopień magistra i podjęła studia w szkole doktorskiej Politechniki Wrocławskiej w dyscyplinie Nauki Chemiczne. W ramach realizacji pracy doktorskiej zajmie się syntezą biblioteki makrocyclicznych związków peptydowych, które posłużą do poszukiwania narzędzi chemicznych do badań transmembranowych proteaz serynowych. W trakcie studiów magisterskich określiła rolę neutrofilowej serynowej proteazy 4 w procesie hydrolyzy histonów, ważnym etapie śmierci komórkowej neutrofilii.



<https://orcid.org/0009-0007-2332-5122>

Dr hab. inż. Paulina Kasperkiewicz-Wasilewska, prof. PWR, absolwentka Biotechnologii Farmaceutycznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. W 2014 roku obroniła z wyróżnieniem doktorat z nauk chemicznych na tej samej uczelni. W latach 2015-2017 odbyła dwuletni staż podoktorski w wiodącym instytucie SBP Medical Discovery Institute, USA, gdzie pracowała pod kierunkiem wybitnego naukowca, prof. Guya Salvesena. Po powrocie do Polski założyła pierwsze laboratorium BSL2 na Politechnice Wrocławskiej. W trakcie pracy doktorskiej, wraz z prof. Marcinem Porębą pod opieką prof. Marcina Drąga, opracowała innowacyjną hybrydową bibliotekę kombinatorycznych substratów HyCoSuL, która stała się cennym narzędziem w badaniach proteaz. Dzięki temu podejściu udało jej się uzyskać zestaw markerów chemicznych, umożliwiających równoległe obrazowanie neutrofilowych proteaz serynowych (NSPs) w komórkach. Jednym z jej najważniejszych osiągnięć naukowych jest wykazanie, wspólnie z prof. Guyem Salvesenem, heterogeniczności neutrofilii zależnej od aktywności NSPs. Odkryła także, że granulki w tych komórkach są nierównomiernie upakowane NSPs, otwierając nowe perspektywy badań nad funkcjonowaniem układu immunologicznego.

Jest laureatką wielu prestiżowych nagród za osiągnięcia naukowe, w tym dwukrotną stypendystką programu START Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców oraz stypendium L'Oréal dla Kobiet i Nauki. W 2021 roku została odznaczona Srebrnym Krzyżem Zasługi. W 2023 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego, a niedługo później tytuł profesora uczelni. Jej praca habilitacyjna została uhonorowana nagrodą Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Kierowała licznymi projektami badawczymi finansowanymi przez Narodowe Centrum Nauki oraz Fundację na Rzecz Nauki Polskiej. Wyniki swoich badań regularnie publikuje w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych, takich jak PNAS, JACS, Nature Communications, J. Med. Chem. Obecnie jej zainteresowania badawcze koncentrują się na funkcjach aktywnych enzymów proteolitycznych w komórkach układu immunologicznego oraz na poszukiwaniu nowych metod badania tych enzymów, w tym strategii opartych na makrocyclicznych związkach peptydowych.



<https://orcid.org/0000-0002-1291-047X>

ABSTRACT

In recent years macrocyclic peptides have drawn much interest due to their beneficial physiochemical properties and potential medical applications. The goal of this review is to summarize the advantages and drawbacks of macrocyclic peptides and provide examples of their use as therapeutic agents.

Macrocyclic peptides are characterized by better stability, selectivity and resistance to degradation than their linear counterparts, but on the other hand, macrocyclic peptide synthesis has low efficiency due to possible side reactions and difficulties with solubility of linear precursors. Macrocyclic peptides might also be more immunogenic than their linear counterparts.

Macrocyclic peptides have been found as a promising group of molecules for innovative medicine and, to date, they are used as antimicrobial drugs which are effective against both bacteria and fungi. As macrocyclic peptides are highly selective, they also serve a role in cancer therapies and diagnostics. Patented macrocyclic peptides act as a scaffold for the search and optimization of specific inhibitors of cell signaling pathways used by cancer cells to avoid cell death. The presence of peptide rings in the structure of macrocyclic peptides makes them analogs of hormones, such as somatostatin and insulin. As a result, macrocyclic peptides could prove to be a good basis for the development of hormonal drugs with extended duration of action. Aside from their role in medicine macrocyclic peptides might also be used in the field of chemical biology as selective and specific chemical probes which would allow for the visualization and imaging of various molecular targets.

Keywords: macrocyclic peptide, protease, target therapies, antibiotics, synthetic hormones

Słowa kluczowe: peptydy makrocykliczne, proteazy, terapie celowane, antybiotyki, syntetyczne hormony

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

MCPs	– (ang. macrocyclic peptides), makrocykliczne związki peptydowe
PPIs	– (ang. protein–protein interactions), oddziaływania białko-białko
CPPs	– (ang. cell penetrating peptides), peptydy penetrujące komórkę
RO5	– (ang. Rule of Five), reguła pięciu Lipińskiego
CSA	– cyklosporyna A
ADAs	– (ang. anti-drug antibodies) przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
MHC II	– (ang. major histocompatibility complex class II), główny układ zgodności tkankowej klasy II
Gram (+)	– bakterie Gram-dodatnie
Gram(-)	– bakterie Gram-ujemne
PD-1	– (ang. programmed death receptor 1), receptor programowanej śmierci 1
PDL-1	- (ang. programmed death ligand 1), ligand receptora programowanej śmierci
XIAP	– (ang. X-linked inhibitor of apoptosis), inhibitor apoptozy związany z chromosomem X
HSCs	– (ang. hematopoietic stem cells), hematopoetyczne komórki macierzyste
TET	– (ang. ten-eleven translocation enzymes), grupa enzymów translokacji dziesięć-jedenaście
PET	– (ang. positron emission tomograph), pozytonowa tomografia emisyjna
NIR	– (ang. near infrared), w zakresie bliskiej podczerwieni
FRET	– (ang. fluorescence resonance energy transfer), rezonansowy transfer energii fluorescencji
CXCR4	- (ang. CXC motif chemokine receptor type 4), receptor chemokiny CXCR4

WPROWADZENIE

W ostatnich latach zainteresowanie budzą peptydowe związki makrocykliczne (ang. Macrocyclic peptides, MCPs), których struktura chemiczna głównie oparta jest o zamknięte w pierścieniu reszty aminokwasowe. W związku z dynamicznym rozwojem nowych metod syntezy MCPs, ich otrzymywanie stało się dostępne, a tym samym umożliwiło intensywne poszukiwanie inhibitorów, antybiotyków, a także sond chemicznych posiadających cykliczne elementy budowy. Związki te, ze względu na swoją charakterystyczną budowę chemiczną, wykazują szereg zalet w tym, między innymi, ograniczoną konformację, czy wysoką stabilność chemiczną, co zwiększa ich potencjał w zastosowaniach diagnostycznych oraz jako cząsteczki terapeutyczne. MCPs posiadają jednak wady, w tym właściwości immunogenne, które stanowią wyzwanie dla zastosowań tych cząsteczek jako leki. Niniejszy przegląd literaturowy ma na celu wskazanie korzyści płynących z zastosowania związków cyklicznych w chemii biologicznej z jednoczesnym wskazaniem wyzwań związanych z zastosowaniem tych związków chemicznych. Ponadto omówione zostały makrocykliczne leki przeciwnowotworowe, hormonalne i przeciwdrobnoustrojowe z uwzględnieniem stosowanych modyfikacji oraz rozwiązań prowadzących do optymalizacji cząsteczek o znaczeniu terapeutycznym oraz diagnostycznym.

1. KORZYŚCI I WYZWANIA ZWIĄZANE Z ZASTOSOWANIEM PEPTYDOWYCH ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

Peptydy stanowią ważną klasę związków terapeutycznych stosowanych w medycynie. Często cechują się one większą selektywnością od małych cząsteczek terapeutycznych, m.in. ze względu na ich rozmiar oraz elastyczny szkielet, umożliwiające im lepsze oddziaływanie ze strukturami biologicznymi, a w tym z powierzchnią białek, co sprawia że są one dobrymi inhibitorami oddziaływań białko-białko (ang. *protein-protein interactions*, PPIs). Dodatkowo, krótkie peptydy terapeutyczne wykazują mniejszą immunogenność i są tańsze w produkcji od leków biologicznych, takich jak przeciwciała [1]–[3]. Z ich wykorzystaniem wiąże się jednak szereg ograniczeń, wśród których wyróżnić można klasyczne, takie jak niska biodostępność i stabilność *in vivo* dla liniowych związków peptydowych. Jest to związane z obecnością w organizmie proteaz, czyli enzymów hydrolizujących wiązania amidowe pomiędzy resztami aminokwasów budującymi peptydy. Co więcej, transport peptydów przez błony biologiczne do potencjalnych celów terapeutycznych może być utrudniony w zależności od ich wielkości i polarności reszt aminokwasowych wchodzących w ich skład. Ograniczenia utrudniające zastosowanie tych związków w medycynie mogą zostać pokonane poprzez szereg modyfikacji łańcucha peptydowego, w tym zastosowanie makrocyklizacji lub przyłą-

czenie peptydów penetrujących komórkę (ang. *cell penetrating peptides*, CPP) [1],[2],[4].

Cyklizacja peptydów jest stosunkowo nową strategią zyskującą na popularności, gdyż stabilizuje ona łańcuch peptydowy i ogranicza możliwość zmian konformacyjnych peptydów. Sprawia to, że peptydowe związki makrocykliczne mają lepsze właściwości farmakokinetyczne, takie jak selektywność, stabilność, a także zwiększoną odporność na degradację, od ich liniowych odpowiedników [2],[3],[5],[6]. Cyklizacji związków peptydowych można dokonać na wiele sposobów, a wśród technik najczęściej stosowane są cyklizacja **(1)** „głowa-do-ogona”, polegająca na wytworzeniu wiązania amidowego pomiędzy N-końcową grupą aminową (pierwszego aminokwasu) i C-końcową grupą karboksylową (ostatniego aminokwasu) peptydu, **(2)** „ogon-do-łańcucha bocznego”, i **(3)** „łańcuch boczny-do-głowy”, czyli cyklizację jednego z końców peptydów z łańcuchem bocznym jednego z aminokwasów, **(4)** „łańcuch boczny-do-łańcucha bocznego”, czyli cyklizację z wykorzystaniem łańcuchów bocznych oddalonych od siebie reszt aminokwasowych peptydu (Rys. 1) [7],[8]. Pomimo wielu zalet, stosowanie techniki makrocyklizacji peptydów wiąże się z nowymi wyzwaniem, m.in. w zakresie syntezy tych związków oraz ich immunogenności, nad których rozwiązaniem trwają liczne badania naukowe, aby peptydowe związki makrocykliczne ze względu na swoje zalety mogły być jeszcze częściej stosowane w medycynie [6],[7].



Rysunek 1. Schemat przedstawiający najczęściej stosowane metody cyklizacji peptydów. Przygotowane przy pomocy Biorender oraz PowerPoint.

Figure 1. Schem representing the most common methods of peptide cyclization. Created with Biorender and PowerPoint.

1.1. ZALETY STOSOWANIA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

1.1.1. Biodostępność związków makrocyklicznych

Biodostępność związków chemicznych, w tym makrocyklicznych peptydów, to inaczej stopień i szybkość, z jaką te związki są wchłaniane do krwioobiegu po aplikacji oraz/lub stają się dostępne w miejscu działania w organizmie. Innymi słowy, jest to miara efektywności, z jaką podana dawka związku makrocyklicznego dociera do celu biologicznego, gdzie ma za zadanie działać w określony sposób.

Biodostępność peptydów jest ściśle związana z ich odpornością na degradację, wynikającą zarówno z denaturacji w trudnych warunkach panujących w organizmie człowieka, jak i hydrolizy powodowanej przez enzymy proteolityczne. Kluczowym czynnikiem wpływającym na biodostępność związków peptydowych jest także ich zdolność do przenikania przez błony biologiczne. Wśród różnych dróg podania leków, najbardziej pożądana jest droga doustna, ze względu na jej prostotę, łatwość dostosowania dawki oraz preferencje pacjentów. Aby peptyd podany doustnie był skuteczny, musi wykazywać odporność na niskie pH żołądka oraz unikać hydrolizy przez enzymy trawienne. Ponadto, konieczne jest, aby związek ten zdołał przekroczyć barierę komórek nabłonka jelita cienkiego, co pozwoli mu na dotarcie do krwioobiegu [6].

Liniowe związki peptydowe charakteryzują się ograniczoną biodostępnością, m.in. ze względu na trudności napotymane przez te związki podczas przenikania przez błony komórkowe [2],[6]. Większość syntetycznych związków peptydowych nie spełnia kryteriów tzw. reguły pięciu Lipińskiego (ang. *Rule of Five*, RO5), pomagającej w określeniu szans czy dana cząsteczka jest w stanie dyfundować przez błony biologiczne. Pomimo niewątpliwie dużej przydatności tej reguły, jedynie 50% nowych biodostępnych związków ją spełnia. Do czynników zgodnych z RO5 zalicza się: **(1)** masa cząsteczkowa związku nie powinna przekraczać 500 Da; **(2)** liczba donorów wiązań wodorowych (grup -OH i -NH) powinna być mniejsza lub równa 5; **(3)** liczba akceptorów wiązań wodorowych (grup atomów tlenu i azotu) powinna być mniejsza lub równa 10; **(4)** LogP powinien być mniejszy niż 5 [9]. Spełnienie tej reguły przez związki peptydowe jest trudne głównie ze względu na masę cząsteczkową oraz ilość akceptorów i donorów wiązań wodorowych, których, ze względu na obecność różnorodnych łańcuchów bocznych w sekwencji, związki te zawierają zbyt dużo. Co ciekawe, wśród peptydów zaobserwowano grupę związków, które z powodzeniem pokonują bariery błon biologicznych, pomimo tego, że są niezgodne z RO5, których przykładem jest cyklosporyna A, opisana poniżej [6],[10].

Mimo tego, że opinia środowiska naukowego na ten temat jest podzielona, na podstawie dostępnych danych literaturowych możemy stwierdzić, że makrocykli-

zacja z dużym prawdopodobieństwem poprawia zdolność związków peptydowych do przenikania błon komórkowych [10,11]. Ciekawym przypadkiem makrocyklicznego peptydu, wykorzystującego mechanizm biernej dyfuzji przez błony jest cyklosporyna A (CSA). CSA jest makrocyklicznym peptydem zbudowanym z jedenastu reszt aminokwasowych, zarówno naturalnych jak i modyfikowanych (N-metylacja) i stosowanym jako lek immunosupresyjny, który może być podawany drogą doustną. Siedem reszt aminokwasowych CSA jest N-metylowanych, co zmniejsza potencjalną liczbę grup będących donorami lub akceptorami wiązań wodorowych. Co więcej, CSA charakteryzuje się pewną swobodą konformacyjną, wynikającą ze zmiennego układu wiązań wodorowych. W rozpuszczalnikach polarnych CSA przyjmuje konformację „otwartą”, a grupy będące donorami lub akceptorami wiązań wodorowych mogą oddziaływać z powierzchnią celu molekularnego peptydu. Gdy CSA znajdzie się w środowisku niepolarnym, na przykład dwuwarstwy lipidowej budującej błonę komórkową, następuje zmiana układu wiązań wodorowych na wiązania wewnątrzcząsteczkowe, co nadaje związkowi konformację „zamkniętą”, o zmniejszonej polarności powierzchni. Właściwości te sprawiają, że CSA, podobnie jak małe cząsteczki, może swobodnie dyfundować przez błony komórkowe [6],[10],[11]. W badaniach porównujących właściwości trzech związków: liniowego CSA, cyklicznego analogu CSA zawierającego dziesięć reszt aminokwasowych oraz jego liniowego prekursora, zaobserwowano, że pomimo podobnych właściwości tych związków, takich jak polarność, liniowy peptyd wykazał znacznie niższą zdolność do przenikania przez błony komórkowe od związków cyklicznych. Ponieważ związek liniowy posiada większą liczbę możliwych konformacji w rozpuszczalnikach polarnych, przyjęcie konformacji optymalnej do przenikania przez błony jest utrudnione. Co ważne, liniowy peptyd ma również mniejszą możliwość tworzenia wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych od jego cyklicznych odpowiedników. Na tej podstawie można stwierdzić, że makrocyklizacja ma pozytywny wpływ na zdolność przenikania związków peptydowych przez błony komórkowe, ponieważ ułatwia peptydom przyjęcie odpowiedniej konformacji i umożliwia jej stabilizację dzięki powstaniu wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych [11],[12].

1.1.2. Odporność na degradację

Liniowe peptydy, pomimo swoich licznych zalet są stosunkowo podatne na degradację w wyniku hydrolizy enzymatycznej lub denaturacji. *In vivo* związki te są narażone na działanie wielu enzymów proteolitycznych, degradujących wiązania amidowe, będących przyczyną niskiej stabilności metabolicznej liniowych peptydów [6],[13]. Ludzki genom zawiera ponad 550 genów kodujących proteazy [6]. Enzymy proteolityczne mogą zostać podzielone na dwie grupy: endoproteazy, hydrolizujące

wiązania amidowe wewnątrz sekwencji peptydu lub białka oraz egzoproteazy, hydrolizujące wiązania pomiędzy końcowymi resztami aminokwasowymi w substratach, zarówno od N-końca (aminopeptydazy), jak i C-końca (karboksypeptydazy). Po podaniu, lek peptydowy jest narażony na degradację przez proteazy nie tylko w żołądku oraz jelicie cienkim, ale również w osoczu krwi i komórkach m.in. układu odpornościowego, bogatych w proteazy. Przeszkody w postaci enzymów proteolitycznych muszą zostać pokonane/ominięte, aby lek makrocykliczny mógł dostać się do swojego celu molekularnego [13]. W rezultacie biologiczny czas półtrwania liniowych peptydów zbudowanych z aminokwasów białkowych zazwyczaj jest bardzo krótki [6], co skłoniło naukowców do poszukiwania nowych sposobów zapobiegania degradacji związków peptydowych.

Szybkość hydrolizy enzymatycznej *in vivo* peptydów może zostać zredukowana poprzez zastosowanie szeregu różnorodnych strategii, wśród których jedną z najbardziej obiecujących jest makrocyklizacja [6],[13]–[15]. Zmniejszona elastyczność makrocyklicznych peptydów i przeszkody steryczne wynikające z obecności pierścienia sprawiają, że wiązanie makrocyklicznych substratów z miejscem aktywnym proteaz jest utrudnione. Dodatkowo cyklizacja typu „głowa-do-ogona” efektywnie chroni makrocykliczne związki peptydowe przed działaniem egzopeptydaz [15]. Przykład skutecznego zastosowania makrocyklizacji do zwiększenia odporności peptydów na hydrolizę został przedstawiony w pracy opisującej właściwości biblioteki makrocyklicznych analogów liniowego peptydu będącego agonistą receptora melanokortyny 4. W badaniach tych związki peptydowe zostały poddane inkubacji z pęcherzykami wyizolowanymi z obwódki szczoteczki komórek nabłonka, zawierającymi enzymy proteolityczne. Po 40 minutach inkubacji zaobserwowano, że aż 40% liniowego peptydu uległo degradacji. Cykliczne analogi przejawiały zdecydowanie większą odporność na hydrolizę enzymatyczną i dopiero po 90 minutach inkubacji ich stężenie zmniejszyło się o zaledwie 5% [16].

Makrocyklizacja związków peptydowych może również zwiększać ich odporność na denaturację związaną z niekorzystnymi warunkami środowiska, na przykład pH lub wysokiej temperatury [17],[18]. Dowodzą tego badania porównujące stabilność liniowego peptydu o sekwencji Arg-Gly-Asp-Phe, zawierającego resztę kwasu asparaginowego, podatną na degradację chemiczną, z jego cyklicznym odpowiednikiem. Związki peptydowe były poddawane inkubacji w 50 °C w zakresie pH 2-12, a powstające produkty degradacji analizowano przez zastosowanie spektrometrii mas. W badaniach stwierdzono, że cykliczny związek peptydowy wykazywał większą odporność na degradację od związku liniowego w przedziale pH 3-5, a jego odporność w przedziale pH 6-7 była znacząco większa. Czynnikiem

odpowiedzialnym za lepsze właściwości związku cyklicznego była zmniejszona zdolność do zmian konformacyjnych, wynikająca z obecności pierścienia [18].

Podsumowując, makrocyklizacja zwiększa odporność peptydów na hydrolizę poprzez zwiększenie usztywnienia łańcucha peptydowego, a tym samym utrudnienie zmian konformacji, co utrudnia dopasowanie tych związków w centrach katalitycznych enzymów innych niż docelowe, a tym samym chroni wiązania amidowe przed degradacją. Z powodu utarty elastyczności łańcucha wiązanie makrocyklicznych związków z miejscami aktywnymi enzymów proteolitycznych jest utrudnione, a cyklizacja „głowa-do-ogona” skutecznie chroni ich końce przed aktywnością egzoproteaz [15],[18].

1.1.3. Wpływ cyklizacji na selektywność związków peptydowych

Makrocykliczne związki peptydowe charakteryzują się lepszą selektywnością i powinowactwem wiązania od swoich liniowych odpowiedników. Podobnie jak w przypadku odporności na degradację, wynika to z faktu, że są one sztywniejsze i mają mniejszą możliwość zmian konformacyjnych od peptydów liniowych. Ogranicza to możliwość ich niespecyficznego wiązania się. Dodatkowo, wiązanie makrocyklicznego peptydu z wybranym celem molekularnym jest korzystniejsze energetycznie pod względem entropii i ułatwione przez większe prawdopodobieństwo, że ze względu na niższą liczbę możliwych konformacji, związek makrocykliczny przyjmie tą optymalną do wiązania [15].

Oddziaływania PPI odgrywają ważną rolę w wielu procesach biologicznych, co sprawia, że peptydy zdolne do wchodzenia w interakcję z powierzchnią białek są obiecującymi potencjalnymi terapeutykami, które mogłyby hamować niekorzystne oddziaływania pomiędzy białkami. Makrocyklizacja związków peptydowych umożliwia im przyjęcie struktur drugorzędowych: α -helis oraz β -nici. Struktury drugorzędowe umożliwiają makrocyklicznym peptydom naśladowanie powierzchni białek wchodzących w interakcję PPI, przez co mogą się wiązać z celem molekularnym w miejscu oddziaływania z innymi białkami lub ligandami [19],[20].

Makrocykliczne związki peptydowe naśladujące β -kartki są szczególnie efektywnymi i selektywnymi inhibitorami enzymów proteolitycznych, które często wiążą tę strukturę drugorzędową w swoim miejscu aktywnym. Przykładowo, makrocyklizacja powodująca przyjęcie struktury β -nici przez inhibitor lub substrat proteazy HIV-1, należącej do proteaz aspartylowych, wielokrotnie zwiększyła powinowactwo ich wiązania w porównaniu z liniowymi odpowiednikami [21]. Selektywne makrocykliczne inhibitory zostały opracowane również dla innych proteaz aspartylowych, proteaz serynowych i cysteinowych oraz metaloproteaz. Zgodnie z przypuszczeniami w wyniku krystalizacji kompleksów makrocyklicznych

inhibitorów o strukturze β -nici z proteazami zaobserwowano, że podczas gdy łańcuchy boczne reszt aminokwasowych oddziałują z kieszeniami wiążącymi enzymu, makrocykliczna część inhibitora znajduje się w jego miejscu aktywnym [22].

Makrocykliczne peptydy przyjmujące drugorzędowe struktury α -helisy są nazywane „usztynionymi” peptydami (ang. *stapled peptides*), ze względu na mostki tworzone pomiędzy łańcuchami bocznymi reszt aminokwasowych znajdującymi się na powierzchni helisy. W białkach α -helisy stanowią aż 40 % wszystkich struktur drugorzędowych i często wchodzi w skład powierzchni zaangażowanych w PPI [23]. Usztynione peptydy zaprojektowane na bazie ligandu pozwalają na specyficzną inhibicję oddziaływań PPI [6],[22].

Zwiększona selektywność makrocyklicznych związków peptydowych, poza zastosowaniem odpowiednich aminokwasów, rozpoznawanych w kieszeniach wiążących badanego enzymu, wynika także ze sztywności oraz stabilności konformacyjnej tych związków, ograniczających niespecyficzne oddziaływanie. Wiązanie makrocyklicznych peptydów do celu molekularnego jest też bardziej korzystne energetycznie niż w przypadku liniowych odpowiedników. Dodatkowo mogą przyjmować one struktury drugorzędowe, pozwalające na oddziaływanie nie tylko z miejscami aktywnymi enzymów, ale również powierzchniami zaangażowanymi w interakcje białko-białko lub białko-ligand [15],[19],[20].

1.1.4. Wpływ cyklizacji na stabilność związków peptydowych

Jak już zostało to wcześniej opisane, makrocyklizacja związków peptydowych przyczynia się do zwiększenia ich odporności na hydrolizę enzymatyczną oraz denaturację w niesprzyjających warunkach środowiskowych. Wynika to ze stabilizacji konformacyjnej i utraty elastyczności łańcucha, co utrudnia dostęp czynnikom degradującym do wiązań amidowych pomiędzy resztami aminokwasowymi w sekwencji peptydu. Dodatkowo, jeśli cyklizacja peptydu dotyczy jego końcowych reszt aminokwasowych, staje się on znacznie odporniejszy na hydrolizę przez egzoproteazy. W rezultacie stabilność makrocyklicznych związków peptydowych, a w szczególności ich stabilność metaboliczna, jest lepsza od tradycyjnych liniowych peptydów [6],[15],[18].

Stabilność makrocyklicznych peptydów może być też zwiększona poprzez zastąpienie występujących w nich mostków disiarczkowych, tworzonych pomiędzy dwoma resztami cysteiny i podatnych na redukcję, przez inne, silniejsze oddziaływanie, wykorzystując do cyklizacji na przykład reszty selenocysteiny lub tellurocysteiny [24]

1.1.5. Inne czynniki wpływające na stabilność związków makrocyklicznych

Stabilność makrocyklicznych związków peptydowych może być także zwiększona poprzez wykorzystanie nienaturalnych lub modyfikowanych reszt aminokwasowych. Modyfikowane reszty w sekwencji mogą zostać nierozpoznane przez enzymy proteolityczne i efektywnie hamować hydrolizę. Co więcej, wykorzystanie reszt o rozbudowanych łańcuchach bocznych utrudnia niektórym proteazom dostęp do wiązania amidowego [6],[24]. Zastosowanie nienaturalnych aminokwasów skutkuje lepszym dopasowaniem peptydu do miejsca aktywnego docelowego enzymu i w większości badanych przypadków znacznym ograniczeniem hydrolizy wiązań peptydowych przez inne enzymy. Dlatego też uważa się, że makrocyklizacja peptydów zawierających nienaturalne aminokwasy może być kluczowa w projektowaniu leków peptydowych [6],[24].

Jednym z przykładów jest CSA, która oprócz dużej zdolności do przenikania przez błony komórkowe, wykazuje również wysoką stabilność, ze względu na obecność w jej strukturze siedmiu N-metylowanych reszt, zapobiegających jej hydrolizie przez enzymy. Odnotowany czas biologicznego półtrwania CSA w osoczu krwi wynosi aż sześć godzin [6]. N-metylacja makrocyklicznych peptydów jest skuteczną metodą zwiększania ich stabilności jak wykazano na przykładzie N-metylacji heksapeptydu stworzonego na podstawie endotelin, będących bicyklicznymi peptydami, która zwiększyła jego odporność na działanie proteaz około pięćdziesięciokrotnie. Na podstawie analizy NMR stwierdzono, że N-metylacja utrudnia rotację wokół wiązania amidowego i sprawia, że peptydy przyjmują konformację *cis*, w której grupa karboksylowa wchodząca w skład wiązania jest niedostępna dla karboksypeptydaz [25].

1.2. TRUDNOŚCI ZWIĄZANE Z BADANAMI NAD ZWIĄZKAMI MAKROCYKLICZNYMI

Pomimo wielu obiecujących właściwości i licznych zalet, które czynią związki makrocykliczne interesującymi kandydatami w różnych dziedzinach nauki i technologii, szczególnie w poszukiwaniu nowych leków, badania nad tymi związkami wiążą się z wieloma wyzwaniem. Praca ze związkami makrocyklicznymi, od ich projektu do syntezy, a następnie zastosowania, stawia przed naukowcami szereg trudności, które muszą być pokonane za pomocą zaawansowanych metod i narzędzi.

1.2.1. Synteza makrocyklicznych związków peptydowych

W najprostszym ujęciu proces makrocyklizacji zachodzi dzięki reakcji dwóch reaktywnych grup na drodze kondensacji, laktamizacji, laktonizacji, tiolaktonizacji lub utworzenia mostka disarczkowego. Makrocyklizacja może dotyczyć końcowych grup aminowych i karboksylowych peptydów, a także grupy aminowej łańcucha bocznego reszty lizyny, grup karboksylowych łańcuchów bocznych reszt kwasu glutaminowego i asparaginowego, grup hydroksylowych reszt seryny i treoniny lub grupy sulfhydrylowej reszty cystein. Podczas klasycznego procesu makrocyklizacji związków peptydowych trzeba zmierzyć się z szeregiem wyzwań. Przykładowo, jeśli na C-końcu peptydu poddawanego makrocyklizacji znajdują się reszty inne niż glicyna lub prolina może dojść do jego niepożądanego epimeryzacji [26]. Co więcej, podczas makrocyklizacji może dojść do powstawania niechcianych produktów ubocznych na skutek zajścia niekontrolowanych wewnątrzcząsteczkowych reakcji. Makrocyklizacja jest również utrudniona, jeśli w liniowym prekursorze nie występuje żaden element powodujący jego skręt, a C- i N-końce peptydu są zbyt oddalone od siebie. Dodatkowo makrocykliczne związki peptydowe mogą mieć ograniczoną rozpuszczalność w rozpuszczalnikach używanych do reakcji [7].

Konwencjonalne podejście do makrocyklizacji wymaga otrzymania liniowego prekursora, w którym jedynymi wolnymi grupami są grupy ulegające cyklizacji. Podczas syntezy używa się więc peptydów, których reaktywne grupy łańcuchów bocznych są zablokowane chemicznie. Takie podejście ma jednak swoje wady, skutkujące niską efektywnością syntezy, zależącą w dużej mierze od sekwencji danego produktu. Aby uniknąć powstawania oligomerycznych produktów ubocznych reakcja musi być prowadzona w dużym rozcieńczeniu. Aktywowana C-końcowa grupa karboksylowa jest podatna na epimeryzację, co sprawia, że w wyniku reakcji powstaje para epimerów. Dodatkowo, jeżeli liniowy prekursor nie jest rozpuszczalny w wybranym do makrocyklizacji rozpuszczalniku, reakcja ta nie zajdzie. Część z tych problemów może być rozwiązana poprzez zastosowanie procesu cyklizacji na podłożu stałym. Immobilizacja liniowego prekursora zmniejsza prawdopodobieństwo zachodzenia wewnątrzcząsteczkowych reakcji ubocznych. Wykorzystanie podłoża stałego do cyklizacji nie eliminuje jednak problemu z epimeryzacją C-końcowej grupy karboksylowej. Opisane problemy związane z konwencjonalną makrocyklizacją związków peptydowych mogą zostać rozwiązane poprzez zastosowanie nowoczesnych metod chemoselektywnej ligacji lub ligacji wspomagananej enzymatycznie, lecz te metody również wiążą się z pewnymi ograniczeniami [7].

1.2.2. Immunogenność związków makrocyklicznych

Immunogenność jest zjawiskiem, w którym na skutek podania leku dochodzi do produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies*, ADAs), mogących wchodzić w interakcję z terapeutycznym lub neutralizować jego działanie. ADAs są produkowane przez limfocyty B na skutek aktywacji zależnej lub niezależnej od limfocytów T. Ścieżka niezależna od limfocytów T wymaga wystąpienia w terapeutyku sygnałów strukturalnych, takich jak polimeryczne powtórzenia, mogących aktywować limfocyty B. Ścieżka zależna od limfocytów T rozpoczyna się od związania peptydowych epitopów przez zespół białek głównego układu zgodności tkankowej klasy II - MHC II (ang. *major histocompatibility complex class II*) na powierzchni komórek prezentujących antygeny. Kompleks ten jest następnie rozpoznawany przez limfocyty T, uwalniające cytokiny aktywujące limfocyty B [27]. Immunogenność ma wpływ nie tylko na możliwą efektywność podanego leku, ale może powodować pewne reakcje organizmu, stanowiące zagrożenie dla pacjenta. Obecność ADAs może skutkować wystąpieniem anafilaksji, czyli ciężkiej reakcji alergicznej, zespołu uwolnienia cytokin powodującego rozwój ogólnoustrojowego stanu zapalnego organizmu lub szeregu niekorzystnych reakcji na infuzję [28]. Ryzyko wystąpienia immunogenności zależy od czynników związanych z lekiem, takich jak jego pochodzenie, struktura oraz rozmiar, a również czynników związanych z pacjentem, na przykład historii reakcji alergicznych oraz uwarunkowania genetycznego [28],[29].

Związki peptydowe są w stanie wywołać immunogenność, niezależnie od tego czy są liniowe czy cykliczne. Makrocykliczne związki peptydowe mogą mieć również negatywny wpływ na stan wątroby pacjenta, jeśli ulegają one hydrolizie przez enzymy zawarte w tym narządzie, podczas gdy liniowe peptydy są rzadko przez nią metabolizowane. Dodatkowo, makrocykliczne peptydy mogą nieoczekiwanie oddziaływać z niektórymi transporterami oraz enzymami cytochromu P450 [29].

Zgodnie z rekomendacją FDA (ang. *Food and Drug Administration*) w celu ograniczenia immunogenności związków peptydowych, a w tym makrocyklicznych związków peptydowych, długość ich sekwencji nie powinna przekraczać ośmiu reszt aminokwasowych [29].



Rysunek 2. Schemat przedstawiający zalety oraz trudności związane z badaniami nad związkami makrocyklicznymi. Przygotowane przy pomocy PowerPoint.

Figure 2. Scheme presenting benefits and drawbacks associated with macrocyclic compounds studies. Created with PowerPoint.

2. ZASTOSOWANIE ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH W MEDYCYNIE

2.1. MAKROCYKLICZNE LEKI PRZECIWDROBNOUSTROJOWE

W związku z rozwijającą się lekoopornością drobnoustrojów znacznie wzrosło zainteresowanie opracowywaniem nowych MCPs, szczególnie w oparciu o związki pochodzenia naturalnego. Tylko w 2023 roku FDA zatwierdziła trzy związki MCPs w tym rezafunginę, należącą do grupy echinokandyn, które są inhibitorami syntazy 1,3- β -glukanu wykorzystywanej przez grzyby do tworzenia ściany komórkowej, a więc niezbędnego elementu umożliwiającego utworzenie w pełni funkcjonalnej komórki. Rezafungina jest półsyntetycznym lekiem lipopeptydowym, który w strukturze chemicznej posiada pierścień oraz N-acylolipidowy łańcuch boczny, kluczowy dla właściwości przeciugrzybiczych. Częśćeczka ta jest stosowana w przypadku kandydemii oraz inwazyjnej kandydozy. Ponadto prowadzone są badania kliniczne III fazy, w zakresie prewencyjnego stosowania tego leku wobec grzybów *Candida sp.*, *Aspergillus sp.* oraz *Pneumocystis sp.* u osób poddawanych transfuzjom krwi oraz transplantacji szpiku kostnego. Podobnie jak rezafungina do grupy echinokandyn należy kaspofungina, w której cyklizacja nastąpiła poprzez utworzenie wiązania amidowego pomiędzy łańcuchem bocznym pierwszej N-końcowej reszty Lys oraz C-końcem łańcucha peptydowego [30]. Takie wiązanie chemiczne znajduje

się m.in.: w mykafuginie, anidulafuginie oraz jej analogach echinokandynie D oraz echinokandynie B. Podstawowa różnica w budowie tych związków chemicznych wynika z różnego podstawienia fragmentu lipofilowego, a także modyfikacji grup hydroksylowych [31]–[34].

Zastosowanie w strukturze chemicznej pierścienia depsiptydowego, a więc z co najmniej jedną substytucją wiązania peptydowego na wiązanie estrowe jest powszechnie występującą modyfikacją w związkach makrocyklicznych. Taką koncepcję tworzenia związków makrocyklicznych można zaobserwować w antybiotykach, których przykładami są daptomycyna, a także streptograminy takie jak chinuprystyna oraz prystynamycyna IA. Cechą wspólną tych trzech cząsteczek jest również zastosowanie nienaturalnych reszt aminokwasowych, które pozytywnie wpływają na parametry farmakokinetyczne, poprzez zwiększenie odporności na proteolizę [35]. Streptograminy wykazują synergistyczne działanie poprzez jednoczesne zastosowanie dwóch grup tych związków tj. wielonienasyconych makrolaktamów oraz cyklicznych heksadepsiptydów. Streptograminy są wykorzystywane jako bakteriostatyki oraz związki o właściwościach bakteriobójczych kierowane na bakterie Gram-dodatnie (Gram (+)) [36]. Wiązanie depsiptydowe występuje również w enniatynach, które są mykotoksynami stanowiących antybiotyki jonoforowe, a dokładniej jonofory naturalne [37].

Ważną grupą antybiotyków z punktu widzenia przeciwdziałania lekooporności bakterii Gram (+) są antybiotyki należące do glikopeptydów. Najlepiej poznanym i od lat stosowanym antybiotykiem z tej grupy jest heptapeptyd – wankomycyna. W strukturze chemicznej tego peptydu znajdują się liczne aromatyczne łańcuchy boczne, które nadają mu charakterystyczne właściwości chemiczne i umożliwiają stworzenie systemu trzech pierścieni makrocyklicznych. Dodatkowo do związku chemicznego poprzez wiązanie *O*-glikozydowe jest przyłączony disacharyd [38]. W grupie antybiotyków glikopeptydowych znajduje się również teikoplanina. Antybiotyk ten jest pod względem struktury chemicznej podobny do wankomycyny, jednak charakteryzuje się czterema systemami makrocyklicznymi, a także zamiast disacharydu posiada mannozę oraz *N*-acetyloglukozaminę [39]. Lek ten jest wykorzystywany w postaci mieszaniny analogów różniących się długością oraz ilością rozgałęzień łańcucha alifatycznego [40]. W najnowszych badaniach nad nowymi strukturami, mającymi potencjalne zastosowanie jako antybiotyki, poszukuje się analogów wankomycyny oraz teikoplaniny. W 2015 roku do użytku został zatwierdzony półsyntetyczny antybiotyk o nazwie orytawancyna, która podobnie do wankomycyny zawiera trzy makrocykle, jednak posiada dodatkowe wiązanie *O*-glikozydowe, a także zmodyfikowany disacharyd [41]. Ponadto, w projektowaniu antybiotyków makrocyklicznych wykorzystuje się cząsteczki będące heterodimerycznymi koniugatami, których przykładem jest cefilawancyna, złożona

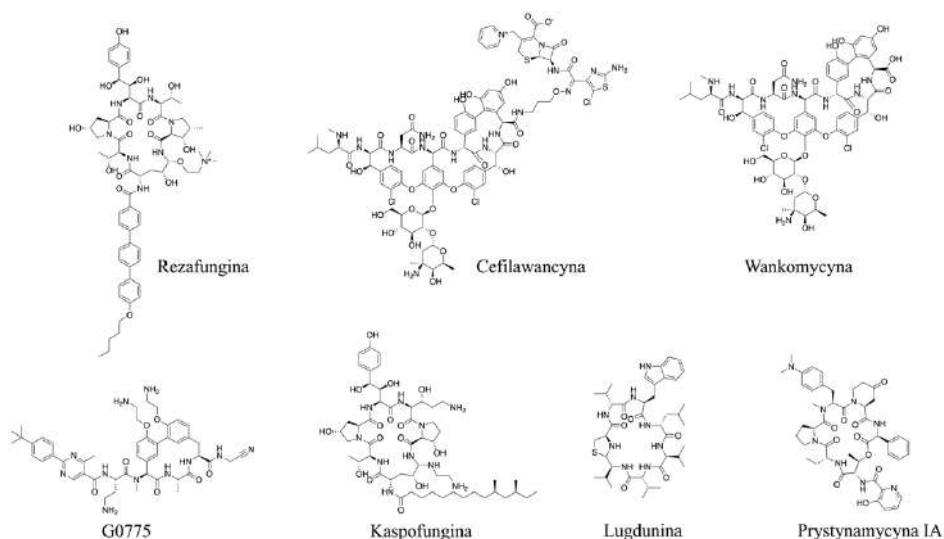
z cefalosporyny oraz glikopeptydu [42]. Obecnie wykorzystywanym analogiem teikoplaniny jest dalbawancyna, zawierająca długi lipofilowy łańcuch boczny, który m.in. wzmacnia wiązanie cząsteczki do błony komórkowej bakterii, a także posiada amidowaną grupę karboksylową łańcucha bocznego, która zwiększa aktywność związku przeciwko bakteriom *Staphylococcus sp.* [43],[44].

W poszukiwaniach nowych antybiotyków skierowanych przeciwko bakteriom Gram-ujemnym (Gram(-)) podjęto próbę optymalizacji struktury chemicznej arylomycyn, które są inhibitorami bakteryjnej peptydazy sygnałowej. W chemicznej budowie tych antybiotyków można wyróżnić makrocykliczny peptyd złożony z trzech reszt aminokwasowych, a ich struktura wykazuje podobieństwo do antybiotyków glikopeptydowych dzięki obecności strukturalnego motywu biarylowego w makrocyklu. [45]. Smith P.A wraz z zespołem opracowali syntetyczny analog arylomycyny o nazwie G0775, który charakteryzuje silne działanie przeciwko niektórym wielolekoopornym bakteriom Gram-ujemnym. Optymalizacja struktury chemicznej związku polegała na wprowadzeniu dodatkowej reszty 2-aminoacetonitrylu, która stanowi elektrofilowy element reagujący z katalityczną resztą seryny celu terapeutycznego. Zmiana ta zwiększyła aktywność cząsteczki względem m.in. *Escherichia coli*. Wzrost aktywności osiągnięto również poprzez modyfikacje grup fenolowych w pierścieniu makrocyklicznym. Ponadto modyfikacji został poddany *N*-końcowy fragment lipopeptydowy [46]. W 2024 roku zaproponowano nowy analog związku G0775, który charakteryzuje szersze spektrum działania względem bakterii Gram (-) oraz lepsze właściwości farmakokinetyczne. W zaprojektowanej cząsteczce wprowadzono wiązanie disiarczkowe na *N*-końcowym fragmencie lipopeptydowym, w porównaniu do G0775 [47].

Innym niedawno odkrytym naturalnym antybiotykiem interesującym pod względem poszukiwania nowych cząsteczek przeciwdrobnoustrojowych jest lugdunina. Cząsteczka ta wykazuje aktywność przeciwko szczepom *Staphylococcus aureus* opornym na metycylinę. Legdunina jest cyklopeptydem tiazolidynowym, w którym naprzemienne występowanie D- oraz L-aminokwasów, obecność tryptofanu i leucyny, a także niepodstawiony pierścień tiazolidyny są niezbędne dla utrzymania aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Optymalizacja struktury chemicznej poprzez substytucję D-waliny w pozycji szóstej na D-tryptofan, umożliwiła otrzymanie cząsteczki chemicznej o dwukrotnie wyższej aktywności przeciwdrobnoustrojowej kierowanej na *Staphylococcus aureus* [48].

Związki makrocykliczne stanowią obiecującą grupę antybiotyków, które dzięki swojej złożonej strukturze, jak wskazano w powyższych przykładach, precyzyjnie oddziałują z celami bakteryjnymi. Makrocykliczne antybiotyki charakteryzują się dużą skutecznością wobec bakterii zarówno Gram (+) jak i Gram (-), a także wobec bakterii opornych na tradycyjne antybiotyki, co czyni tę grupę związków wartości-

wym narzędziem w walce z trudnymi do leczenia infekcjami poprzez blokowanie kluczowych funkcji bakteryjnych. Do makrocyklicznych antybiotyków zaliczamy zarówno naturalne związki, jak i półsyntetyczne pochodne, które są obecnie intensywnie badane i rozwijane przez zespoły badawcze na całym świecie.



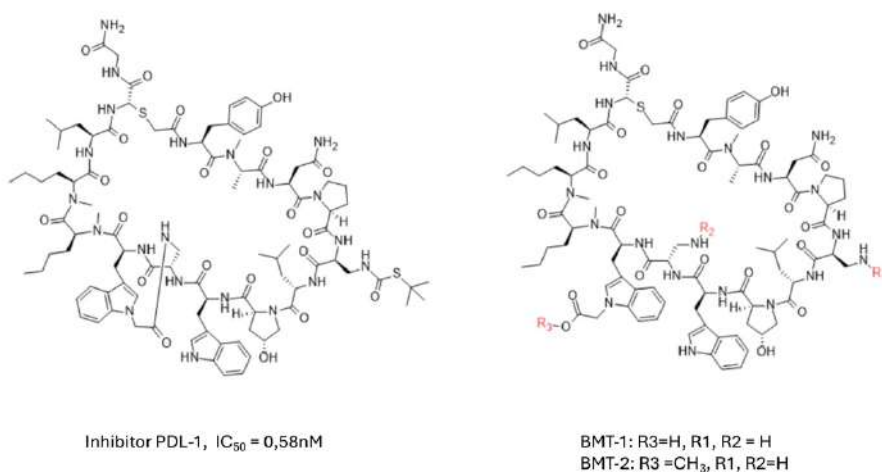
Rysunek 3. Przykłady makrocyklicznych peptydowych antybiotyków. Przygotowane w programie ChemDraw na podstawie struktur SMILES z PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Figure 3. Examples of macrocycle peptide antibiotics. Created with ChemDraw based on SMILES structures from PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

2.2. MAKROCYKLICZNE LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE

Związki makrocykliczne znalazły również zastosowanie jako leki przeciwnowotworowe. Jednym z powszechnie wykorzystywanych celów terapeutycznych w immunoterapii nowotworów jest szlak sygnalizacyjny PD1/PDL-1 (receptor programowanej śmierci 1, ang. *programmed death receptor 1*, PD-1). Oddziaływanie liganda z receptorem jest punktem kontrolnym układu odpornościowego. PDL-1 nadekspresjonowany przez komórki nowotworowe oddziałuje z receptorem PD1 znajdującym się na komórkach układu odpornościowego, prowadząc do wyciszenia odpowiedzi immunologicznej, a tym samym do progresji nowotworu [49]. W kontekście hamowania tej sygnalizacji rozwijane jest podejście tworzenia antagonistów oddziaływania PD1/PDL-1. W tym celu został stworzony panel MCPs, które wiążą się do liganda PDL-1. Projektowanie inhibitorów zaburzających oddziaływanie PD1/PDL-1 wykorzystuje wiązania ties-

trawie do tworzenia MCPs, a dodatkowo w strukturze chemicznej tych związków stosowane są liczne modyfikacje polegające np.: na *N*-alkilowaniu reszt aminokwasowych, włączaniu rozbudowanych cyklicznych cząsteczek chemicznych, a także przyłączaniu długich alifatycznych kwasów karboksylowych [50]. Zostało wyróżnionych i opatentowanych kilka ogólnych struktur chemicznych MCPs jako inhibitorów oddziaływania PD1/PDL-1. Jednym z przykładów jest grupa związków oparta na cząsteczce BMT-1, a drugim grupa bazująca na związku chemicznym BMT-2. Pierwsza cząsteczka posiada w pozycji R3 atom wodoru, tworząc grupę kwasu karboksylowego, natomiast druga w tej samej pozycji zawiera grupę metylową tworząc ester metylowy (Rys. 4). Dodatkowo w strukturze tych związków modyfikowane były pozycje R1 i R2 poprzez wprowadzanie fragmentów alifatycznych lub aromatycznych. Przebadano również panel związków, w których pomiędzy pozycjami R1 oraz R2 wytworzone zostało wiązanie peptydowe, a modyfikacjom została poddana pozycja R1. W wyniku szeregu optymalizacji struktury chemicznej tych związków otrzymano związek chemiczny charakteryzujący się bardzo dobrym oddziaływaniem na poziomie nanomolarnym (IC_{50} wynoszącym 0,58 nM) (Rys. 4) [51].



Rysunek 4. Struktury chemiczne cząsteczek opatentowanych przez firmę Bristol Myers Squibb (BMT-1, BMT-2) oraz zoptymalizowana struktura chemiczna potencjalnego inhibitora PDL-1. Przygotowane w programie ChemDraw na podstawie [51].

Figure 4. Patented molecule chemical structures by Bristol Myers Squibb (BMT-1, BMT-2) and optimized chemical structure of PDL-1 inhibitor. Created with ChemDraw based on [51].

Kolejna opatentowana struktura ogólna MCP o właściwościach przeciwnowotworowych zawiera w makrocyklu łącznik N'-acylohydrazydowy, ale modyfikacjom poddawano również łańcuchy boczne reszt aminokwasowych. Najlepsze uzyskane cząsteczki chemiczne charakteryzowały się wartością IC50 wynoszącą od 1nM do 10nM [51]. Obecnie MCPs objęte ochroną patentową stanowią główny punkt wyjścia w poszukiwaniu silniejszych inhibitorów oddziaływania PD1/PDL-1. Przykładowo, Miao Q. wraz z zespołem podjęli próbę optymalizacji struktury chemicznej opatentowanej przez firmę Bristol Myers Squibb, wykorzystując techniki modelowania molekularnego. W wyniku przeprowadzonych symulacji uzyskali cząsteczkę chemiczną, która wykazała aktywność przeciwnowotworową *in vivo* w mysim modelu nowotworu jelita grubego [52].

Komórki nowotworowe wykształciły także inne mechanizmy unikania śmierci komórkowej, takie jak zwiększona ekspresja inhibitora apoptozy związanego z chromosomem X (ang. *X-linked inhibitor of apoptosis*, XIAP). W 2015 roku opracowano cząsteczkę będącą antagonistą XIAP o strukturze makrocyklicznej. Ta cząsteczka chemiczna charakteryzuje się występowaniem dimerycznych makrocykli, które zostały utworzone przez dwa łączniki triazolowe. Związek ten wykazywał właściwości przeciwnowotworowe w badaniach z wykorzystaniem ksenograftów nowotworu piersi oraz czerniaka [53].

W projektowaniu leków przeciwnowotworowych często jako cele terapeutyczne wybierane są receptory zaangażowane w wiązanie białek chemoatrakcyjnych. Przykładem takiego leku jest motixafortide, inhibitor przeciwnowotworowy działający na receptor chemokiny CXCR4, który występuje pod komercyjną nazwą APHEXDA™ (Rys. 5). Jest to lek syntetyczny, w którego skład wchodzi czternaście reszt aminokwasowych, a cyklizacja została uzyskana poprzez wprowadzenie wiązania disiarczkowego. Lek został dopuszczony do użytku u pacjentów, u których rozwinął się szpiczak mnogi. Inhibicja receptora chemokiny CXCR4 prowadzi do uwalniania chematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *chematopoietic stem cells*, HSCs) ze szpiku kostnego do krwi, która następnie jest autologicznie przeszczepiana pacjentom z nowotworem. Badania będące w trzeciej fazie badań klinicznych wykazały, że poza niewątpliwą aktywnością przeciwnowotworową stosowane łącznie motixafortid (Rys. 5) wraz z ludzkim czynnikiem wzrostu granulocytów są bezpieczne oraz dobrze tolerowane przez pacjentów [54]. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania motixafortidu są weryfikowane również w przypadku innych chorób takich jak nowotwór przełyku, trzustki, żołądka, a także nowotwory krwi [55]. Poza wymienionymi związkami, selektywnym antagonistą receptora CXCR4 jest również LY2510924 (Rys. 5), który stanowi małą cząsteczkę cyklooktapeptydową, z nienaturalnymi resztami aminokwasowymi, o strukturze cyclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-D-Arg-2-Nal-Gly-D-Glu]-Lys(iPr)-NH₂.

Wykazano, że ten związek chemiczny posiada potencjał do inhibicji przerzutów w eksperymentalnym modelu raka piersi, a obecnie jest również oceniany pod kątem zastosowania w leczeniu nowotworów hematologicznych, raka płuc oraz przerzutowych guzów nowotworowych do nerek [46–49].

Innym przykładem jest praca zespołu Menhaji-Klotz, w której przedstawili racjonalne podejście do projektowania MCPs ukierunkowanego na receptor chemokiny CXCR7, który odgrywa rolę w transmigracji komórek nowotworowych przez śródbłonek. Zaproponowana przez autorów cząsteczka chemiczna, to peptydo-peptoid. Wprowadzenie modyfikacji, które doprowadziło do uzyskania peptydomimetyku, znacząco przyczyniło się do zwiększenia stabilności metabolicznej oraz przepuszczalności przez błony biologiczne [60].

Innym celem terapeutycznym, będącym przedmiotem zainteresowania w kontekście projektowania makrocyklicznych inhibitorów o właściwościach przeciwnowotworowych jest grupa enzymów translokacji dziesięć- jedenastej (ang. *ten-eleven translocation enzymes*, TET), biorących udział w modyfikacji kwasu deoksyrybonukleinowego. Enzymy te są brane pod uwagę szczególnie w przypadku badań nad nowotworami hematologicznymi [61]. W jednym z badań zaproponowano makrocykliczny związek o właściwościach przeciwnowotworowych, mający na celu oddziaływanie z TET1, w którym cyklizacja zachodzi poprzez wiązanie tioestrowe [62].

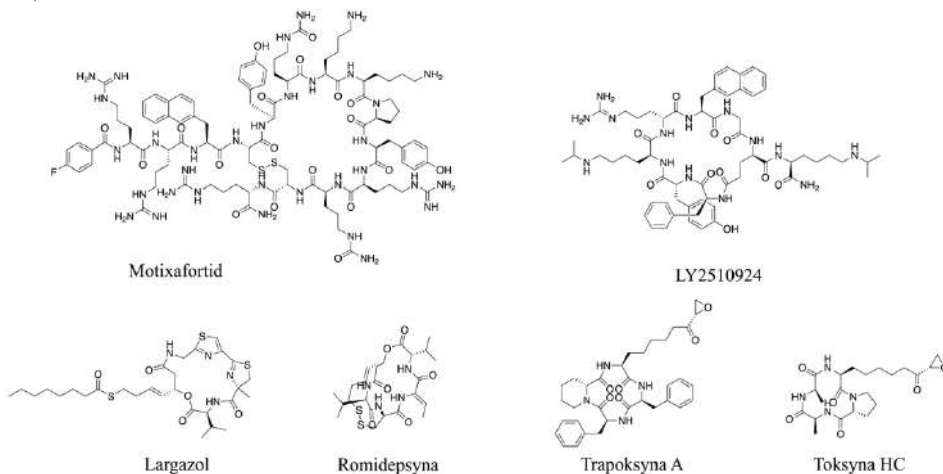
Makrocykliczne peptydy mają również potencjał do pełnienia roli proleków zdolnych do pokonywania bariery krew-mózg, co otwiera nowe możliwości w leczeniu trudnych do terapii schorzeń, takich jak nowotwory mózgu czy choroby neurodegeneracyjne. Ich zdolność do przenikania do ośrodkowego układu nerwowego może znacząco zwiększyć skuteczność terapii, umożliwiając dotarcie leków do miejsc, które dotychczas były trudne do osiągnięcia przy użyciu konwencjonalnych metod leczenia. Dzięki temu makrocykliczne peptydy stanowią obiecujący kierunek badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi.

Przykładem cząsteczki chemicznej o wskazanych właściwościach jest largazol (Rys. 5), którego aktywność była badana w glejaku wielopostaciowym. W strukturze chemicznej largazolu znajduje się wiązanie tioestrowe, które jest hydrolizowane prowadząc do utworzenia tiolu largazolu, który jest najsilniejszym naturalnym i selektywnym inhibitorem I klasy deacetylazy histonów. Largazol jest depsiptydowym prolekiem o działaniu antyproliferacyjnym, które zostało potwierdzone na wielu liniach komórek nowotworowych, w tym na liniach raka piersi [63]. Biorąc pod uwagę obiecujące właściwości largazolu, rozpoczęto poszukiwania jego analogów, które mogłyby stać się skutecznymi lekami przeciwnowotworowymi. Jedne z pierwszych modyfikacji wprowadzanych w strukturze chemicznej largazolu obejmowały wymianę fragmentu reaktywnego

odpowiedzialnego za tworzenie wiązania kowalencyjnego z docelową deacetylazą histonów. Co więcej, w celu optymalizacji struktury cząsteczki podejmowano również próby wymiany reszty waliny w rdzeniu makrocyklicznym na inne reszty aminokwasowe, a także modyfikowano fragment tiazolowo-tiazolinowy [64]. Podczas innych badań nad optymalizacją tego związku chemicznego zaproponowano podejście obejmujące wykorzystanie largazolu jako donora tlenu azotu, gdyż aktywacja hydrolityczna analogów largazolu z przyłączonymi grupami nitrowymi prowadzi do uwolnienia tiolu largazolu oraz tlenu azotu. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na liniach komórkowych U-2OS, Caco-2 oraz IRM-32 wykazano synergistyczne działanie przeciwnowotworowe nowych analogów proleku zawierających jedną lub dwie grupy nitrowe w porównaniu do niezmodyfikowanego largazolu [65]. Dane literaturowe sugerują, że modyfikacje fragmentu tiazolowo-tiazolinowego w makrocyklicznej strukturze largazolu mogą potencjalnie prowadzić do uzyskania silnych i selektywnych inhibitorów o działaniu przeciwnowotworowym [64]. Obecnie w badaniach klinicznych znajduje się analog largazolu OKI-179, w którym zmodyfikowano pierścieniowy fragment makrocykliczny largazolu, a także wprowadzono optymalizację umożliwiającą otrzymywanie tego analogu w postaci soli, ułatwiając wchłanianie proleku przy podaniu doustnym [66]. Oprócz largazolu inhibitorem depsiptydowym deacetylaz histonów są tetrapeptydy takie jak trapoksyna A oraz HC Toxin, a także pentapeptyd romidepsyna (Rys. 5), stosowana w leczeniu skórnoego chłoniaka T-komórkowego. Narzędzia modelowania molekularnego wskazują również, że projektowanie inhibitorów dla deacetylazy histonów 6 może być oparte o strukturę makrocyklicznych oktapeptydów. Ich potencjalne zastosowanie wynika z oddziaływania mimikującego wiązanie substratów białkowych przez enzym [67].

Warto również zaznaczyć, że istotną grupą związków makrocyklicznych o potencjale przeciwnowotworowym są cyklotydy, będące minibiałkami pochodzenia roślinnego. Wyróżniono trzy rodziny tych związków: **1)** Moebius, w których w strukturze występuje *cis* prolina, **2)** bransoletkowe (ang. bracelet), w których wszystkie reszty aminokwasowe są w konformacji *trans*, **3)** cykliczne inhibitory trypsyny, które występują w *Mamordica spp.* [68]. W strukturze chemicznej cyklotydy znajduje się około trzydzieści reszt aminokwasowych, a cyklizacja następuje w wyniku utworzenia wiązania amidowego między N-końcową grupą aminową i C-końcową grupą karboksylową peptydu. Ponadto cyklotydy zawierają motyw cyklicznego węzła cystynowego (ang. cyclic cystine knot, CCK), który tworzy pętle peptydowe za pomocą trzech wiązań disiarczkowych (Cys1-Cys4, Cys2-Cys5, Cys3-Cys6) (Rys. 6)[69]. Wysoce zdefiniowana struktura trzeciorzędowa cyklotydy wpływa na ich unikatową aktywność biologiczną, a także stabilność. Jednym z najwcześniej odkrytych cyklotydy jest kalata B1 (cyclo-

(GLPVCGETCVGGTCNTPGCTCSWPVCTRN)), która między innymi hamuje wzrost oraz rozwój larw *Helicoverpa punctigera*, co wskazuje na jej działanie owadobójcze [70]. Niemniej jednak znajdujący się motyw cystynowy w kalacie B1, a także cyklicznych inhibitorach trypsyny są stosowane jako rdzeń dla epitopów peptydowych o potencjalnym zastosowaniu w terapiach przeciwnowotworowych (Rys. 6) [71].

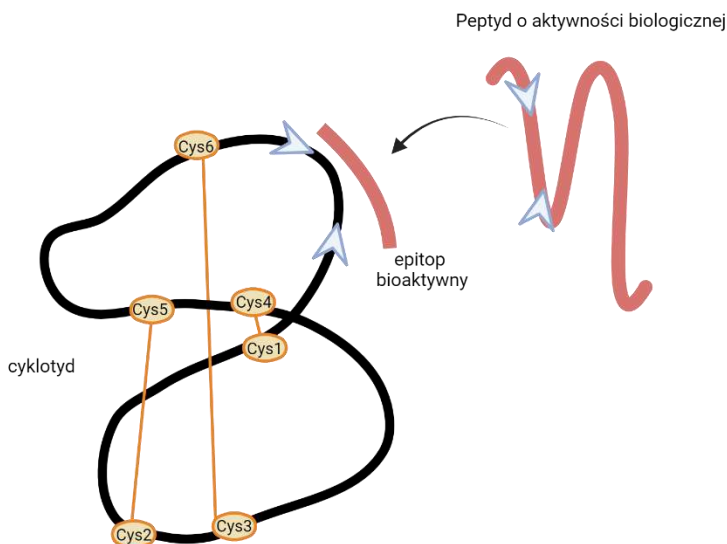


Rysunek 5. Przykłady makrocyklicznych peptydowych cząsteczek o potencjale przeciwnowotworowym. Przygotowane w programie ChemDraw na podstawie struktur SMILES z PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Figure 5. Examples of macrocycle peptide compounds with potential anticancer activity. Created with ChemDraw based on SMILES structures from PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Wykorzystanie tego podejścia poprawia przepuszczalność przez błony komórkowe aktywnych peptydów oraz epitopów wprowadzonych do pętli tworzonych przez motyw CCK, a także chroni przed proteolizą wewnątrzkomórkową, przyczyniając się do większej biodostępności. Takie podejście było stosowane między innymi w przypadku tworzenia cząsteczek hamujących angiogenezę guzów nowotworowych poprzez wprowadzenie do CCK sekwencji bogatej w argininę [72]. Potencjał przeciwnowotworowy cyklodydów był również badany pod względem ich aktywności immunomodulującej. Przykładem jest caripe 8 (cyclo-GVIPGESC VFIPCI-TAAIGC SCKKKVCYRN) izolowany z *Carapichea ipecacuanha*, który zwiększa aktywność cytotoksyczną dla komórek naturalnych zabójców (NK, ang. natural killer) układu odpornościowego. Inkubacja cyklotydu z komórkami NK powodowała ich większą degranulację, a także podwyższoną ekspresję interferonu-*gamma*. Ponadto, caripe 8 wykazuje bezpośrednie działanie toksyczne na komórki nowotworowe w badaniach *in vitro*. Należy również zwrócić uwagę, że w izolowanych ekstraktach roślinnych, oprócz carpie 8, zidentyfikowano kilka związków homologicznych, różniących się sekwencją reszt aminokwasowych

w pętach wewnątrzczystynowych, co w znacznym stopniu definiowało ich aktywność biologiczną [73]. Cyklotydy pochodzące między innymi z *Oldenlandia affinis*, charakteryzują się odpornością na proteolizę *in vitro*, wysoką temperaturę oraz niskie pH środowiska, dając nowe możliwości tworzenia terapii przeciwnowotworowych [71].



Rysunek 6. Schemat przedstawia ideę projektowania leków przeciwnowotworowych z wykorzystaniem motywu węzła cystynowego. Na schemacie wyróżniono konserwatywne reszty cysteinowe uczestniczące w tworzeniu wiązań disiarczkowych. Przygotowano na podstawie [72] w programie BioRender.

Figure 6. Scheme presents the idea of the anticancer drug design based on cyclic cysteine knot. There are marked conserved cysteine residues, that crate disulfide bonds. Created with BioRender based on [72].

2.3. MAKROCYKLICZNE LEKI HORMONALNE – ANALOGI INSULINY I SOMATOSTATYNY

Peptydy makrocykliczne odgrywają coraz większą rolę w rozwoju leków hormonalnych, głównie ze względu na opisaną wcześniej odporność na enzymatyczną degradację. Dzięki temu peptydy makrocykliczne mogą dłużej utrzymywać się w organizmie, co jest kluczowe w terapii hormonalnej. Ich zdolność do precyzyjnego wiązania się z receptorami hormonalnymi umożliwia skuteczną regulację procesów biologicznych, takich jak kontrola poziomu glukozy we krwi czy modulacja funkcji układu rozrodczego. W literaturze opisanych jest wiele makrocyklicznych związków będących lekami hormonalnymi lub kandydatami na leki. Przykładem takiego zastosowania jest somatostatyna (Rys. 7), która jest naturalnym cyklicznym hormonem, który występuje w dwóch biologicznie aktyw-

nych formach, jako somatostatyna-14, zbudowana z czternastu reszt aminokwasowych, oraz somatostatyna-28 złożona z 28 reszt aminokwasowych. Jej rolą biologiczną jest kontrola uwalniania hormonu wzrostu, enzymów trzustkowych, a także regulacja wydzielania hormonów tarczycy. Receptory oddziałujące z somatostatyną są istotnym celem terapeutycznym ze względu na szeroki zakres działania biologicznego tego hormonu [74].

Aby zaprojektować makrocykliczne cząsteczki będące analogami hormonów do zastosowań klinicznych, kluczowe było zmniejszenie rozmiaru tych cząsteczek, wydłużenie ich czasu półtrwania w organizmie oraz poprawa selektywności oddziaływania z receptorami. [75]. Liczne badania doprowadziły do uzyskania obiecujących cząsteczek i obecnie w klinicznym użyciu znajdują się dwa syntetyczne analogi somatostatyny: oktreotydy oraz lanreotydy, które są ukierunkowane na pojedynczy receptor (ang. *single-receptor-targeted somatostatin analogs*), a także analog drugiej generacji o szerszym spektrum działania – pasyreotydy. [76]. Oktreotydy (Rys. 7) to oktapeptydy powstały przez wiązanie disiarczkowe. Kluczowym aminokwasem wpływającym na aktywność tego analogu jest D-tyrozyna, natomiast C-końcowy aminoalkohol ma znaczenie dla zwiększenia odporności na degradację metaboliczną cząsteczki chemicznej [75]. Lanreotydy, podobnie jak oktreotydy, jest cyklicznym oktapeptydem z tym, że posiada w strukturze substytucję D-fenylalaniny na nienaturalną 2-naftylo-D-alaninę. Z kolei pasyreotydy jest zbudowany z sześciu reszt aminokwasowych i, w przeciwieństwie do makrocyklicznych leków pierwszej generacji, nie posiada w strukturze mostka disiarczkowego. Zastosowano w nim natomiast cyklizację „głowa-do-głowy” [77].

Projektowanie analogów somatostatyny wiązało się z dużym wyzwaniem, jakim było uzyskanie związków o wydłużonym czasie półtrwania. Po wielu badaniach udało się jednak wprowadzić na rynek farmaceutyczny nowe formułacje oktreotydy i lanreotydy, które umożliwiają stopniowe i długotrwałe uwalnianie leku, co znacząco poprawia skuteczność terapii [78]. Jednym z przykładów udanych optymalizacji jest kompleks oktreotydy, który w połączeniu z mikrosferami karboksymetylocelulozowymi podawany jest domięśniowo lub w formie roztworu lipidowego. Do innych rozwiązań, jakie obecnie są proponowane, a także intensywnie badane, zaliczana jest enkapsulacja analogów somatostatyny w celu doustnej aplikacji leku, a także stosowanie preparatów hydrożelowych, które stanowiłyby implanty podskórne o ograniczonym uwalnianiu związków [79].

W odpowiedzi na zapotrzebowanie na lek o mniejszym działaniu supresyjnym na aktywność insuliny w innych badaniach zaproponowano analog somatoprim, który, podobnie jak oktreotydy, może być dodatkowo stosowany w leczeniu akromegalii [80]. Mając na celu zoptymalizowanie terapii na tę chorobę opracowana została nowa klasa chimerycznych cząsteczek zwanych dopastatynami, które łączą

analogi somatostatyny oraz agonistów dopaminy. Stosowanie takich koniugatów znacząco wzmocniło efekt hamowania wydzielania hormonu wzrostu [81]. Dodatkowo badania z wykorzystaniem dopastatyny TBR-760 wskazały na obkurczanie komórek nowotworowych tworzących nieaktywne gruczolaki przysadki mózgowej [82]. Niemiej jednak TBR-760 został wycofany z badań klinicznych ze względu na prawdopodobne tworzenie metabolitu, który uniemożliwiał chimerycznej cząsteczce oddziaływanie z docelowym receptorem po ponownym podaniu leku. Dlatego też obecnie poszukiwane są nowe analogi dopastatyn, a jednym z obiecujących związków jest analog TBR-065 będący już w II fazie badań klinicznych [83].

Analogi insuliny można podzielić na dwie główne grupy w zależności od ich sposobu działania. Pierwszą grupę stanowią szybko działające analogi, do której należą między innymi: insulina lizpro, aspart oraz glulizynowa. W celu uzyskania tej klasy insulin modyfikacji poddawane są głównie reszty aminokwasowe w łańcuchu *beta* tj. prolina 28 (P28) oraz lizyna w pozycji 29 (K29). I tak, insulina lizpro była pierwszym szybko działającym lekiem wprowadzonym na rynek farmaceutyczny. W tym przypadku modyfikacja w łańcuchu *beta* insuliny polegała na zamianie kolejności reszt aminokwasowych P28 i K29. Wprowadzenie tej optymalizacji w strukturze chemicznej insuliny lizpro spowodowało jej destabilizację prowadząc do zwiększenia szybkości wchłaniania po podaniu [84]. Z kolei tworzenie mniej stabilnej cząsteczki insuliny aspart zostało uzyskane poprzez substytucję P28 łańcucha *beta* na kwas asparaginowy. Natomiast w insulynie glulizynowej zastąpiono resztę asparaginy w pozycji 3 resztą lizyny, a resztę lizyny w pozycji 29 resztą kwasu glutaminowego [85].

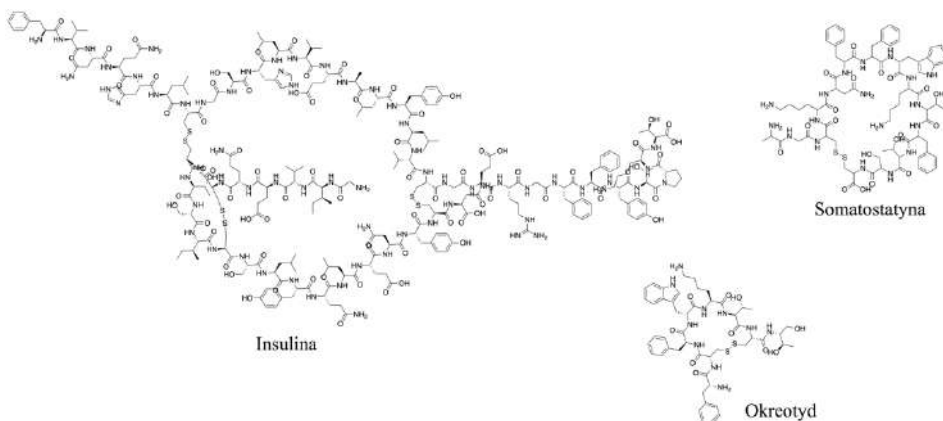
W ostatnich latach widoczny jest przyrost ultraszybko działających pochodnych insuliny, a jest to osiągnięte przez modyfikacje formulacji znanych już analogów tego hormonu. W 2020 roku została wprowadzona insulina lizpro-aabc o komercyjnej nazwie Lyumjev, o zwiększonej absorpcji, uzyskanej przez zastosowanie treprostynilu podwyższającego ciśnienie krwi, a także cytrynianu wpływającego na przepuszczalność naczyń krwionośnych [86]. Kolejnym przykładem jest wprowadzony w 2017 roku pod nazwą Fiasp analog insuliny zawierający insulinę aspart oraz niacynamid, którego zadaniem jest zwiększenie początkowej zawartości monomerów insuliny aspart oraz jej transportu. Ponadto wpływa on na lokalne rozszerzenie naczyń krwionośnych [87].

Oprócz analogów insuliny o zwiększonej szybkości działania, często konieczne jest zastosowanie analogu o odmiennych właściwościach, który jest określany jako insulina o opóźnionym działaniu lub insulina bazalna lub długodziałająca. Jest ona stosowana w celu utrzymania stabilnego poziomu glukozy we krwi przez dłuższy okres, zazwyczaj przez całą dobę. Jej głównym celem jest naśladowanie naturalnego,

podstawowego wydzielania insuliny przez trzustkę, które odbywa się w małych ilościach przez cały dzień, niezależnie od posiłków. Dlatego też naukowcy stworzyli analogi insuliny o opóźnionym działaniu [88]. W tym przypadku modyfikacje insuliny obejmują podstawienie lub przyłączenie dodatkowych reszt aminokwasowych, a także przyłączenie kwasów tłuszczowych. Jednym z przykładów jest insulina glargine, w której dokonano substytucji reszty asparaginy w pozycji 20 na resztę glicyny oraz przyłączono dwie cząsteczki argininy. W innym przypadku (insulina detemir) wydłużenie czasu półtrwania insuliny uzyskano poprzez przyłączenie mirystoilowego kwasu tłuszczowego do lizyny 29, a także delecję troniny w pozycji 30 *beta* łańcucha. Natomiast koniugacja 16-węglowego kwasu tłuszczowego poprzez kwas glutaminowy do lizyny w pozycji 29, a także delecja treoniny w pozycji 30 *beta* łańcucha pozwoliły na uzyskanie insuliny degludec [89].

Obecnie poszukuje się nowych insulin o wydłużonym czasie działania, a w projektowaniu nowych analogów insuliny dąży się m.in.: do ich wydłużonego wchłaniania, czy wzrostu czasu półtrwania, a można to osiągnąć np.: poprzez stosowanie glikolu polietylenowego oraz jego mimetyków, a także poprzez tworzenie białek fuzyjnych [88].

W 2024 roku została zaakceptowana w Kanadzie oraz Unii Europejskiej nowa ultrawolnodziałająca insulina icodec opracowana przez firmę Novo Nordisk. Zaletą opracowanego analogu insuliny jest możliwość stosowania leku raz w tygodniu [90]. Insulina icodec została zoptymalizowana na podstawie analogu doustnej insuliny OI338. Modyfikacje obejmowały wprowadzenie 1,20-kwasueikozanodiowego, a także substytucję trzech aminokwasów: reszty alaniny 14 oraz dwóch reszt tyrozyny 16 i 25. Zastosowane zmiany wpłynęły odpowiednio na lepszą zdolność wiązania albuminy w osoczu, a także zmniejszone oddziaływanie z receptorem inuliny [91]. W przyszłości peptydy makrocykliczne mogą stać się podstawą nowych terapii hormonalnych, oferując bardziej efektywne i bezpieczne alternatywy dla tradycyjnych leków.



Rysunek 7. Przykłady makrocyklicznych hormonów. Przygotowane w programie ChemDraw na podstawie struktur SMILES z PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Figure 7. Examples of macrocycle hormones. Created with ChemDraw based on SMILES structures from PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

3. MAKROCYKLICZNE ZWIĄZKI W DIAGNOSTYCE CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH

3.1. MAKROCYKLICZNE ZWIĄZKI RADIOIZOTOPOWE

Makrocykliczne związki peptydowe, dzięki swoim unikalnym właściwościom strukturalnym, zdobywają coraz większe uznanie w medycynie nie tylko jako leki w terapii chorób cywilizacyjnych, ale także w ich precyzyjnej diagnostyce. Ze względu na to, że makrocykliczne związki peptydowe charakteryzują się wysoką stabilnością, specyficnością wiązania oraz możliwością modyfikacji chemicznych, są one idealnymi narzędziami w diagnostyce.

W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania nad zastosowaniem makrocyklicznych związków peptydowych zarówno w leczeniu jak i w diagnostyce chorób cywilizacyjnych, w tym w obrazowaniu nowotworów oraz detekcji chorób naczyniowo-sercowych. Wprowadzenie makrocyklicznych cząsteczek o strukturze peptydowej do radioterapii stanowi obiecujący kierunek w rozwoju tej dziedziny. Dzięki precyzyjnemu celowaniu na określone enzymy lub białka, te makrocykliczne peptydowe związki chemiczne mogą znacząco zwiększyć precyzję i skuteczność leczenia i diagnostyki, a także wpłynąć na zmniejszenie skutków ubocznych radioterapii, czy mało dokładną diagnozę. Niepożądane oddziaływanie na zdrowe komórki jest ograniczone dzięki celowaniu w konkretny czynnik biologiczny i ograniczeniu interakcji z otaczającymi go komórkami, a diagnoza bardziej precyzyjna przez detekcję charakterystycznych białek dla danej jednostki chorobowej. Dokładna diagnostyka umożliwia ukierunkowaną terapię co prowadzi do większej efektywności.

Zaproponowane oraz opatentowane przez firmę Bristol Myers Squibb MPCs są cały czas badane i ulepszone nie tylko jako struktury wiodące inhibitorów oddziaływania PDL-1/ PD-1, ale również w kontekście tworzenia sond chemicznych do diagnostyki onkologicznej. Na przykład, ze względu na obecność wolnej grupy aminowej, cząsteczka BMS78 (cyklo(AcPhe-^mPhe-^mNle-Gly-Asp-Val-^mPhe-Tyr-^mGly-Trp-Tyr-Leu-Cys)-Gly-NH₂) została zmodyfikowana poprzez przyłączenie powszechnie stosowanego chelatora DOTA. Dzięki tej modyfikacji możliwe jest znakowanie cząsteczki metalami radioaktywnymi, które są wykorzystywane w obrazowaniu metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Jednak projektowanie tego typu związków nadal pozostaje wyzwaniem, ponieważ wprowadzenie chelatora do struktury makrocyklicznej obniża powinowactwo cząsteczki chemicznej do PD-L1 [92].

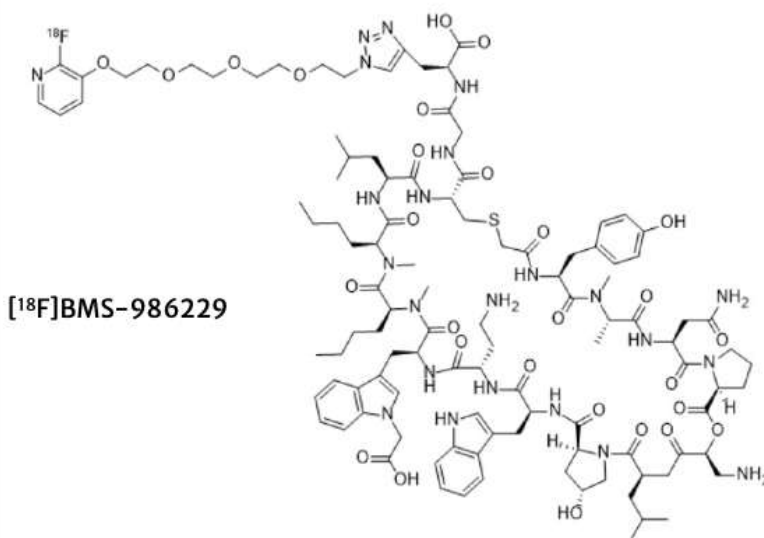
Pomimo tego inny makrocykliczny peptyd znakowany radioizotopami, ⁶⁸Ga-NOTA-WL12, wykazuje obiecujące wyniki *in vitro* oraz *in vivo*. Cząsteczka zawierająca makrocykliczny peptydomimetyk (WL12, cyclo(AcTyr-^mAla-Asn-Pro-His-Leu-Hyp-Trp-Ser-Trp(Me)-^mNle-^mNle-Orn(DOTAGA)-Cys)-Gly-NH₂) jest już w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów cierpiących na raka płuc. W cząsteczce WL12 znajduje się czternaście reszt aminokwasowych, a cyklizacja została dokonana powszechnie wykorzystywanym wiązaniem tioeterowym. Zastosowanie sondy chemicznej ⁶⁸Ga-NOTA-WL12 umożliwiło zlokalizowanie PDL-1 w guzach nowotworowych wskazując na użyteczność tej cząsteczki w diagnostyce nowotworów [93]. Ponadto cząsteczkę WL12 zmodyfikowano przy użyciu innego radioizotopu (⁶⁴Cu), co również umożliwiło obrazowanie nowotworów, wskazując na uniwersalność peptydu WL12 w wiązaniu do PDL-1 [94].

Innym przykładem radiologicznego makrocyklicznego peptydowego markera, który stanowi potencjalne narzędzie do oceny ekspresji PDL-1 jest ¹⁸F-BMS-986229 (Rys. 8). Został on przebadany na pacjentach z nowotworem żołądka oraz przełyku, gdzie nie wykazywał skutków ubocznych, a dodatkowo wskazywał na heterogeniczną ekspresję PDL-1 przez komórki nowotworowe, co w przyszłości może zostać wykorzystane do tworzenia terapii personalizowanej [95].

W związku z nadekspresją glipikanu-3 (GPC3) u pacjentów z nowotworami prowadzone są badania i rozwijane są terapie radiofarmaceutyczne wykorzystujące to białko jako cel terapeutyczny i diagnostyczny [96]. Jednym z przykładów jest cząsteczka RAYZ-8009 (DOTA-RYZ-GPC3) składająca się linkera, chelatora radioizotopów, a także MCP stanowiącego element oddziałujący z docelowym białkiem. Niestety, struktura chemicznej elementu makrocyklicznego nie została ujawniona [97].

Innym celem terapeutycznym, dla którego zaprojektowano związki makrocykliczne znakowane izotopami jest receptor CXCR4. Antagonista tego receptora, LY2510924 (cyclo[Phe-tyr-Lys(iPr)-*D*-Arg-2-Nal-Gly-*D*-Glu]-Lys(iPr)-NH₂), w ostatnim czasie został zmodyfikowany z wykorzystaniem izotopów ⁶⁸Ga, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, a chelator metalu przyłączono przez resztę cysteiny. W tym przypadku wprowadzenie C-końcowej modyfikacji nie zmieniło w znaczący sposób powinowactwa do wiązania receptora CXCR4 [98]. W innych badaniach cząsteczka tego inhibitora była modyfikowana za pomocą hydrofilowych linkerów oraz grupy trifloroboranowej [85] służącej do znakowania promieniotwórczego ¹⁸F [99]. Opracowano także analog LY2510924 z przyłączonym kompleksem metal - chelator (⁶⁴Cu-NOTA) poprzez łącznik butano-1,4-diaminowy [100]. Co ciekawe inny zespół badawczy jako łącznik chelatora radioizotopów (DOTA) zastosował resztę lizyny, co poprawiło wiązanie analogów LY2510924 do receptora [101]. Mając na względzie powyższe przykłady można wywnioskować, że cząsteczka LY2510924 może znaleźć potencjalne zastosowanie również do obrazowania fluorescencyjnego, do rezonansu magnetycznego, a także może stanowić podstawę do projektowania leków cytotoksycznych [98].

Analogi somatostatyny również są poddawane przekształceniom w znaczniki radioizotopowe oraz radiofarmaceutyki. W tym przypadku obserwuje się tendencję do modyfikowania istniejących już cząsteczek radioizotopowych poprzez jednoczesną wymianę izotopów metali oraz ich chelatorów, a także do wprowadzania zmian w resztach aminokwasowych makrocyklicznego peptydu. Koncepcja ta została zastosowana podczas projektowania m.in.: ¹⁸F-FET-βAG-TOCA. Niemniej jednak modyfikacje te mogą być wprowadzane oddzielnie np.: poprzez wymianę reszt aminokwasowych z zachowaniem fragmentu chelatującego jon metalu, wpływając na oddziaływanie z docelowym receptorem. W projektowaniu cząsteczek radioizotopowych w przypadku analogów somatostatyny podejmuje się próby wymiany izotopu ⁶⁸Ga na izotop ¹⁸F, w związku z czym prowadzone są badania porównawcze tych cząsteczek o potencjalnych zastosowaniach klinicznych, jak w przypadku porównania F-AIF-NOTA-OC z GaGa-DOTA-TATE [102].



Rysunek 8. Przykład makrocyklicznej cząsteczki jako radioizotopowej sondy chemicznej. Przygotowane w programie ChemDraw na podstawie [95]

Figure 8. Example of macrocycle molecule as a radioisotope chemical probe. Created with ChemDraw based on [95].

3.2. MAKROCYKLICZNE SONDY CHEMICZNE

Makrocykliczne związki fluorescencyjne stanowią wyjątkową grupę sond chemicznych, które są szeroko stosowane w diagnostyce ze względu na swoją zdolność do emitowania fluorescencji po wzbudzeniu. Związki fluorescencyjne charakteryzują się względną uniwersalnością, gdyż mogą być wykrywane przez większości sprzętów dostępnych w laboratoriach biologii komórki. Natomiast makrocykliczne związki fluorescencyjne, dzięki zamkniętej strukturze pierścieniowej, są nie tylko bardziej stabilne, ale także wykazują większą selektywność w wiązaniu się z konkretnymi biomarkerami umożliwiając precyzyjne obrazowanie procesów biologicznych na poziomie komórkowym. Najczęściej sondy takie są projektowane do wykrywania i monitorowania nowotworów. Przykładowo, opracowana została sonda chemiczna do obrazowania fluorescencyjnego integrzyn nadeksprymowanych m.in.: w nowotworach płuc oraz jajnika w zakresie bliskiej podczerwieni (ang. *near infrared*, NIR), która zawiera w swojej strukturze cykliczny peptyd arginino-glicyno-asparaginianowy (cRGDfK) selektywnie oddziałujący z integrzynami. Niewątpliwie pozytywną cechą znaczników fluorescencji NIR jest głęboka penetracja tkanek światłem w bliskiej podczerwieni, a także nie pokrywanie się z autofluorescencją komórek. Jednak często wyzwaniem w ich stosowaniu jest

duży rozmiar oraz ładunek polianionowy negatywnie wpływający na farmakokinetykę projektowanych sond chemicznych oraz ich wydajne oddziaływanie z celem molekularnym. Ponadto występowanie dużej powierzchni hydrofobowej, jak w przypadku fluorescencyjnego znacznika Cy7, może prowadzić do agregacji, a także nieselektywnego oddziaływania w układach biologicznych. W związku z licznymi ograniczeniami znaczników NIR fluorofory te cały czas są poddawane chemicznym modyfikacjom, które umożliwiają otrzymywanie nowych cząsteczek o lepszych właściwościach fizykochemicznych. Dodatkowo osłabienie selektywnego znakowania docelowych białek może wynikać m.in.: z oddziaływania sond chemicznych z albuminą. Dlatego też istotne jest, aby projektowana sonda chemiczna wykazywała się wyższym powinowactwem do biomarkera niż do białek osocza krwi [103],[104]. Rananjaya S. z zespołem podjęli próbę opracowania trzech sond chemicznych NIR, różniących się jedynie łącznikami (amidowym, triazolowym, tiolowym) znajdującymi się między cyjaninowym znacznikiem fluorescencyjnym NIR, a peptydem cRGDfK. Cząsteczki te umożliwiły skuteczne obrazowanie komórek guzów nowotworowych. Co ciekawe, w badaniach tych zaobserwowano także, że różnica w budowie chemicznej sond przyczynia się do zmienionej biodystrybucji. Sondy z łącznikiem triazolowym oraz tiolowym wykazywały mniejszą selektywność do nowotworu. Ponadto sonda z łącznikiem triazolowym była akumulowana w nerkach, co potencjalnie może powodować skutki uboczne jej stosowania w obrazowaniu. Wyznaczono stałe asocjacji sond molekularnych do albuminy surowicy bydłowej (BSA), które wynosiły odpowiednio dla sondy chemicznej z łącznikiem amidowym 7000 M^{-1} , triazolowym 4000 M^{-1} , tiolowym 5000 M^{-1} , jednak wykazywały one mniejsze powinowactwo do BSA niż selektywny cyklopeptyd do integryn. W związku z tym oddziaływanie BSA z sondami chemicznymi nie powinno wpływać na osłabienie ich powinowactwa do biomarkera. Omówione sondy chemiczne mogą znaleźć zastosowanie w obrazowaniu guzów nowotworowych oraz kontroli fluorescencyjne w chirurgii onkologicznej [103]

Inna praca pokazuje niekonwencjonalne podejście do projektowania sond chemicznych z wykorzystaniem chemii supramolekularnej i niekowalencyjnie somoorganizujących cząsteczek, wśród których znajdują się elementy oddziałujące z biomarkerem oraz umożliwiające detekcję. Cząsteczka ta tworzy kompleks znacznika fluorescencyjnego - bis(hydroksy)fenyloskwarainy przewleczonego przez makrocykl z przyłączonym cRGDfK. Ugrupowanie to charakteryzuje się stałą asocjacji w wodzie wynoszącą 10^8 M^{-1} i jest stabilizowane przez cztery wiązania wodorowe utworzone przez atomy tlenu znacznika fluorescencyjnego oraz reszty NH związku makrocyklicznego. Ponadto w kompleksie występuje oddziaływanie

hydrofobowe wynikające z obecności licznych reszt aromatycznych w obu cząsteczkach [105].

Makrocykliczne fluorescencyjne sondy chemiczne NIR zostały zaproponowane do obrazowania naczyń krwionośnych nowotworów, dając wgląd w proces angiogenezy zmian nowotworowych. W tym przypadku zastosowano specyficzny ligand śródbłonna naczyń nowotworów - CX1 skoniugowany ze znacznikiem cyjaninowym przez wiązanie peptydowe [106].

W literaturze pojawiają się również doniesienia na temat badań nad fluorescencyjnymi cząsteczkami, których struktura jest oparta na analogach somatostatyny. Przykładem jest okreotyd znakowany fluoresceiną, który został użyty w biosensorze do obrazowania komórek nowotworowych. Mechanizm działania tego biosensora jest oparty o absorpcję sondy chemicznej do tlenku grafenu, co prowadzi do wygaszenia fluorescencji. Detekcja sygnału następuje po kompetycyjnym wyparciu sondy chemicznej z powierzchni tlenku grafenu przez przeciwciało anty-okreotyd [107]. Innym przykładem jest makrocykliczny peptyd tioeterowy znakowany fluoresceiną, który wykazuje powinowactwo do wiązania się z białkiem c-Met i umożliwia jego detekcję [108]. c-Met jest celem terapeutycznym, wykorzystywanym w medycynie personalizowanej, który reguluje liczne procesy komórkowe nowotworów żołądka, jajników, czy tarczycy [109]. W ostatnich latach podjęto również próbę stworzenia makrocyklicznej sondy peptydowej do detekcji keratyny typu I nadeksprymowanej w nowotworach piersi. W tym celu makrocykliczny peptyd skoniugowano z fluoroforem: redBODIPY lub BODIPY-TR. Obie sondy umożliwiały detekcję komórek nowotworowych, jednak makrocykliczny peptyd zawierający BODIPY-TR charakteryzował się zwiększoną ilością sygnału w porównaniu do tła (ang. *signal to noise ratio*) i posłużył do wydajnego obrazowania komórek nowotworu piersi MDA-MB-231 [110]. Kolejnym przykładem nowatorskiego podejścia było utworzenie pary sond chemicznych, których fluorescencja zależała od generowanego rezonansowego transferu energii fluorescencji (FRET), do badania sygnalizacji AKT. Pierwsza sonda wiązała się z białkiem AKT, a druga specyficznie rozpoznawała fosforyzowaną resztę seryny 474 (pS474) tego białka. Po przyłączeniu dwóch znakowanych fluorescencyjnie cząsteczek do tego samego białka następowało FRET, które umożliwiało detekcję sygnału pochodzącego jedynie od sondy chemicznej specyficznej dla pS474 [111]. Badania nad opracowaniem oraz zastosowaniem makrocyklicznych związków fluorescencyjnych, szczególnie w kontekście wykrywania nowotworów, z roku na rok otwierają nowe możliwości do badań chorób nowotworowych w sposób precyzyjny i łatwy w detekcji.

4. PERSPEKTYWY

Stale rozwijające się choroby cywilizacyjne wymagają nowych precyzyjnych, czułych i szybkich rozwiązań terapeutycznych oraz diagnostycznych. Szansy w pokonywaniu trudności medycznych dotyczących chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory, cukrzyca, a także lekooporność patogenów poszukuje się w makrocyklicznych związkach peptydowych. Na rozwój chemii biologicznej w tym kierunku istotny wpływ ma m.in. rozszerzona w ostatnich latach wiedza na temat oddziaływań tych związków z celami terapeutycznymi, dynamiczny postęp w metodach syntezy i skringu selektywnych makrocyklicznych peptydów (MCPs), jak również rosnąca świadomość korzyści płynących z ich przewagi nad liniowymi peptydami. Przeprowadzony przegląd literatury pozwala na wskazanie kształtujących się trendów w zakresie diagnostyki i terapii chorób, które wynikają z omawianych zagadnień.

Jednym z powszechnych problemem dotykających medycynę jest występująca lekooporność drobnoustrojów, w związku z czym konieczne jest poszukiwanie nowych antybiotyków. Do grupy jednych z bardziej obiecujących należą makrocykliczne peptydowe pochodne, które wielokrotnie wykazały się właściwościami przeciwdrobnoustrojowymi. Proponowanym rozwiązaniem jest projektowanie cząsteczek heterodimerycznych, które łączą cechy różnych klas antybiotyków. Inną strategią jest poszukiwanie analogów antybiotyków glikopeptydowych oraz cząsteczek z motywem biarylowym, co wynika z dobrze poznanych zależności struktura chemiczna – aktywność związków naturalnych. Ponadto stosowane są formułacje leków oparte o różne analogi antybiotyków, wykazujące zróżnicowaną siłę oddziaływania na bakterie. Pomimo licznych sukcesów konieczne jest dalsze poszukiwanie nowych mechanizmów bakteriobójczych oraz bakteriostatycznych i nowych związków przeciwdrobnoustrojowych w odpowiedzi na rosnący problem antybiotykooporności.

Związki makrocykliczne znalazły zastosowanie nie tylko jako antybiotyki, ale także w terapii i diagnostyce nowotworów. Obecnie leczenie nowotworów opiera się na kilku filarach, do których należą m.in. radioterapia, chemioterapia, a także immunoterapia i chirurgia onkologiczna. Ze względu na wysoce heterogeniczną naturę nowotworów, co raz częściej zwraca się uwagę na medycynę personalizowaną oraz na leczenie, które łączy różne strategie terapii nowotworowych. W tym przypadku związki makrocykliczne także znalazły zastosowanie. Nowe metody syntezy chemicznej MCPs ułatwiają wprowadzanie modyfikacji peptydomimetycznych do dostępnych struktur wiodących celowanych m.in.: na szlak sygnalizacyjny PD-1/PDL-1, a tym samym przyczyniają się do uzyskiwania większej ilości analogów w krótszym czasie. Dodatkowo, stosowanie strategii peptydomime-

tycznej, ma duży wpływ na projektowanie cząsteczek chemicznych o satysfakcjonujących parametrach farmakokinetycznych. W związku z tym wydaje się, że w najbliższych latach nadal będzie widoczny trend wzrostowy w badaniach w tym obszarze. Kładziony jest również nacisk na poszukiwanie inhibitorów receptorów chemokin, które uczestniczą w procesach chemoatrakcyjnych. Ponadto właściwości niektórych MCPs umożliwiają pokonywanie bariery krew-mózg, co potencjalnie wpłynie na poszukiwanie nowych celów terapeutycznych oraz leków m.in. w nowotworach mózgu, czy chorobach neurodegeneracyjnych. Alternatywą dla tych podejść jest również strategia tworzenia cyklotydów, często stanowiących naturalny mechanizm obronny roślin przed drobnoustrojami, jednak biorąc pod uwagę ich aktywność przeciwnowotworową otwiera to nową ścieżkę rozwoju tej grupy leków. Możliwość przeprowadzania licznych substytucji w pętłach cyklotydów, wynikająca z tolerancji motywu wężła cystynowego na wprowadzane modyfikacje, wydaje się obiecującym narzędziem projektowania nowych leków peptydowych podawanych doustnie.

Peptydowe związki makrocykliczne są analogami hormonów, dlatego też wykorzystuje je się także w hormonoterapii zastępczej. Dużymi wyzwaniem w projektowaniu leków hormonalnych są m.in.: stabilność otrzymywanych związków makrocyklicznych, czas półtrwania oraz droga ich podania, głównie poprzez iniekcję. Obecnie trwają badania skupiające się nad optymalizacją formulacji leków przez aplikację technologii nośników hydrożelowych, czy roztworów lipidowych. Coraz bardziej powszechne, w przypadku terapii cukrzycy, staje się stosowanie analogów insuliny z innymi związkami aktywnymi biologicznie. Ciekawą gałęzią badań związków makrocyklicznych jako hormonów mogłyby być badania nad modyfikacjami oksytocyny, celem zwiększenia jej skuteczności w wywoływaniu porodów. W kilkuletniej perspektywie rozwój MCPs może wpłynąć na otwarcie nowej drogi otrzymywania leków hormonalnych o pożądanej skuteczności i polepszonych właściwościach farmakokinetycznych.

Rozwój diagnostyki, a także chirurgii onkologicznej z wykorzystaniem kontroli fluorescencyjnej *in vivo* nie byłyby możliwe bez zastosowania sond chemicznych oznaczających docelowe receptory oraz enzymy. Obrazowanie z wykorzystaniem sond chemicznych jest bezinwazyjną metodą, umożliwiającą m.in.: monitorowanie stanu zdrowia osób z nowotworami, precyzyjną ekstrakcję guza, dobieranie terapii, a także poznawanie mechanizmów rozwoju chorób cywilizacyjnych. Obecnie istnieje ograniczona liczba doniesień dotyczących MCPs znakowanych fluorescencyjnie, które mogłyby być wykorzystywane w badaniach *in vitro*. Nadzieje na rozwój obrazowania fluorescencyjnego z zastosowaniem MCPs daje opublikowana ostatnio praca dotycząca potencjalnego zastosowania cyklicznych analogów AE105. Przypuszczalnie zastosowanie ich w połączeniu z hydrofilowym linkerem może

zostać wykorzystane do tworzenia sond ukierunkowanych na receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy, którego ekspresja jest podwyższona w chorobach nowotworowych [112]. Ze względu na dynamiczny rozwój metody otrzymywania MCPs prawdopodobnie w kolejnych latach będzie widoczny wzrost projektowania fluorescencyjnych sond chemicznych, a może to się przekładać, na poszukiwanie nowych celów terapeutycznych, a także projektowaniu cząsteczek terapeutycznych.

UWAGI KOŃCOWE

W związku z ich korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi i potencjałem stosowania w medycynie zainteresowanie makrocyklicznymi związkami peptydowymi stale rośnie. Cyklizacja peptydów stabilizuje ich łańcuch oraz zmniejsza swobodę konformacyjną, co zapewnia przewagę wielu właściwości związków makrocyklicznych nad ich liniowymi odpowiednikami. MCPs przejawiają m.in. większą odporność na hydrolizę enzymatyczną oraz denaturację, a także selektywność. Ze względu na sztywność łańcucha wiązania amidowe są chronione przed czynnikami denaturującymi oraz enzymami proteolitycznymi, a stabilność konformacyjna MCPs sprawia, że wiązanie się z określonym celem molekularnym jest korzystniejsze energetycznie niż z innymi enzymami. Wykorzystanie nienaturalnych reszt aminokwasów jest jedną ze strategii stosowaną zarówno w liniowych peptydach jak i w strukturach MCPs i pozwala na dodatkową optymalizację oddziaływań tych związków z miejscami aktywnymi enzymów zwiększając ich specyficzność i ochronę ich przed hydrolizą.

Dane literaturowe sugerują, że z dużym prawdopodobieństwem makrocyklizacja zwiększa również zdolność peptydów do przenikania przez błony komórkowe, co ma pozytywny wpływ na ich biodostępność. Ciekawym przykładem makrocyklicznego peptydu charakteryzującego się wysoką stabilnością oraz dużą zdolnością do przenikania błon jest cyklosporyna A, która ulega dyfuzji przez dwuwarstwę lipidową błon komórkowych [10].

Pomimo wielu zalet makrocyklizacji z procesem tym wiążą się również duże wyzwania. Głównym problemem związanym z cyklizacją związków peptydowych jest proces ich syntezy, a dokładniej cyklizacji, gdyż konwencjonalna metoda charakteryzuje się niską efektywnością wynikającą m.in. z powstawania produktów ubocznych oraz niskiej rozpuszczalności prekursorów, co z kolei znacząco utrudnia proces oczyszczania związków MCPs. Ze względu na wzrost zainteresowania MCPs prowadzone są nowe badania nad optymalizacją metod ich syntezy, które umożliwiłyby otrzymywanie czystych produktów z dużą wydajnością. Nowoczesne metody chemoselektywnej ligacji oraz ligacji wspomaganiej enzymatycznie są obiecującym kierunkiem rozwoju, lecz w dalszym ciągu wymagają udoskonalenia.

Tak jak w przypadku ich liniowych odpowiedników, stosowanie MCPs *in vivo* wiąże się również z ryzykiem wystąpienia immunogenności. Według rekomendacji FDA, aby uniknąć immunogenności, związki peptydowe powinny zawierać zaledwie osiem reszt

w swojej sekwencji. Jak można zaobserwować na przedstawionych w pracy przykładach, reguła ta nie zawsze jest jednak zasadna, a MCPs zbudowane z dużo większej ilości aminokwasów znajdują zastosowanie w medycynie.

Zważywszy na ich korzystne właściwości, MCPs znalazły szereg zastosowań w medycynie. Leki przeciwdrobnoustrojowe, których struktury oparte są o makrocykliczne związki peptydowe, wykazują aktywność nie tylko wobec bakterii Gram (+) oraz Gram (-), ale również innych patogenów. Przykładowo, zatwierdzona przez FDA w 2023 roku rezafungina (Rys. 3), z grupy echinokandyn, okazała się skutecznym inhibitorem enzymu, którego działanie jest niezbędne do powstania ściany komórkowej grzybów. Poszukiwanie i optymalizacja skutecznych antybiotyków zawierających w swojej budowie MCPs jest niezwykle ważne, ze względu na stale narastający problem lekooporności bakterii. Wśród leków bakteriobójczych oraz bakteriostatycznych o pierścieniowej budowie możemy wyróżnić dwie ważne grupy preparatów: **1)** zawierające pierścień depsipeptydowy, w którym co najmniej jedno wiązanie peptydowe zostało zastąpione przez estrowe, oraz **2)** glikopeptydy.

Przez ich wysoką selektywność i specyficzność oddziaływania makrocykliczne związki peptydowe mogą zostać wykorzystane również w leczeniu chorób nowotworowych oraz diagnostyce onkologicznej. MCPs z powodzeniem zostały użyte jako antagoniści mechanizmów pozwalających komórkom nowotworowym uniknąć proces programowanej śmierci, apoptozy. Opatentowane makrocykliczne związki peptydowe będące inhibitorami oddziaływań PD1/PDL-1 stanowią podstawę do opracowania silniejszych i selektywnych leków wpływających na ten szlak sygnalizacyjny. Dodatkowo, struktury te są używane do poszukiwań sond chemicznych znakowanych radioizotopami o wysokim powinowactwie oddziaływania do PDL-1, które umożliwiłyby obrazowanie zmian nowotworowych z użyciem PET.

Ze względu na swoją cykliczną strukturę MCPs są stosowane jako analogii m.in. somatostatyny oraz insuliny (Rys. 7). Poprawa ich skuteczności w terapii hormonalnej wymaga jednak optymalizacji ich czasu półtrwania oraz opracowania korzystniejszego sposobu podania, które pozwoliłyby na opracowanie leków o wydłużonym czasie działania.

Oprócz medycyny makrocykliczne związki peptydowe mogą znaleźć zastosowanie również w dziedzinie chemii biologicznej, jako fluorescencyjne sondy chemiczne, umożliwiające obrazowanie komórek oraz guzów nowotworowych poprzez specyficzne oddziaływanie z wybranymi enzymami, ale na chwilę obecną temat ten pozostaje słabo rozwinięty i wymaga dalszych badań. Powyższe wskazuje na szerokie zastosowanie związków MCPs i na ich olbrzymi potencjał zarówno w leczeniu chorób cywilizacyjnych, jak również w ich diagnostyce i terapiach celowanych.

PODZIĘKOWANIA

Badania prowadzone przez PK i MW są finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w Polsce SONATA BIS 10; 2020/38/E/NZ3/00507. Badania prowadzone przez PK i JM są finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w Polsce Preludium BIS 10; 2023/50/O/NZ7/00414.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. L. Lau and M. K. Dunn, *Bioorg Med Chem*, 2018, **26**, 2700.
- [2] L. Wang, N. Wang, W. Zhang, X. Cheng, Z. Yan, G. Shao, X. Wang, R. Wang and C. Fu, *Sig Transduct Target Ther*, 2022, **7**, 1.
- [3] T. A. F. Cardote and A. Ciulli, *Chem Med. Chem*, 2016, **11**, 787.
- [4] M. Miliński, P. Najgebauer, R. Balwierz, U. Skotnicka-Graca and M. A. Staś, *Farm Pol*, 2022, **78**, 326.
- [5] M. Muttenthaler, G. F. King, D. J. Adams and P. F. Alewood, *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**, 309
- [6] A. A. Vinogradov, Y. Yin and H. Suga, *J Am Chem Soc*, 2019, **141**, 4167.
- [7] H. Y. Chow, Y. Zhang, E. Matheson and X. Li, *Chem Rev*, 2019, **119**, 9971.
- [8] H. C. Hayes, L. Y. P. Luk and Y. H. Tsai, *Org Biomol Chem*, 2021, **19**, 3983.
- [9] C. A. Lipinski, B. W. Dominy and P. J. Feeney, *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **46**, 3.
- [10] P. G. Dougherty, A. Sahni and D. Pei, *Chem Rev*, 2019, **119**, 10241.
- [11] S. Liras and K. F. McClure, *ACS Med Chem Lett*, 2019, **10**, 1026.
- [12] D. A. Price, H. Eng, K. A. Farley, G. H. Goetz, Y. Huang, Z. Jiao, A. S. Kalgutar, N. M. Kablaoui, B. Khunte, S. Liras, C. Limberakis, A. M. Mathiowetz, R. B. Ruggeri, J. M. Quan and Z. Yang, *Org Biomol Chem*, 2017, **15**, 2501.
- [13] L. Gentilucci, R. De Marco and L. Cerisoli, *Curr Pharm Des*, 2010, **16**, 3185.
- [14] B. Khatri, V. R. Nuthakki and J. Chatterjee, *Methods Mol Biol*, 2019, **2001**, 17.
- [15] X. Ji, A. L. Nielsen and C. Heinis, *Angew Chem Int Ed*, 2024, **63**, 8251.
- [16] S. Hess, Y. Linde, O. Ovidia, E. Safrai, D. E. Shalev, A. Swed, E. Halbfinger, T. Lapidot, I. Winkler, Y. Gabinet, A. Faier, D. Yarden, Z. Xiang, F. P. Portillo, C. Haskell-Luevano, C. Gilon and A. Hoffman, *J Med Chem*, 2008, **51**, 1026.
- [17] G. Bhardwaj, V. Khipple Mulligan, C. D. Bahl, J. M. Gilmore, P. J. Harvey, O. Cheneval, G. W. Buchko, S. V S R K Pulavarti, Q. Kaas, A. Eletsky, P.-S. Huang, W. A. Johnsen, P. Jr Greisen, G. J. Rocklin, Y. Song, T. W. Linsky, A. Watkins, S. A. Rettie, X. Xu, L. P. Carter, R. Bonneau, J. M. Olson, E. Coutsias, C. E. Correnti, T. Szyperski, D. J. Craik and D. Baker, *Nature*, 2016, **538**, 329.
- [18] S. J. Bogdanowich-Knipp, S. Chakrabarti, T. D. Williams, R. K. Dillman and T. J. Siahaan, *J Pept Res*, 1999, **53**, 530.
- [19] L. K. Buckton, M. N. Rahimi and S. R. McAlpine, *Chem-Eur J*, 2021, **27**, 1487.
- [20] J. Yang, Q. Zhu, Y. Wu, X. Qu, H. Liu, B. Jiang, D. Ge and X. Song, *Front. Oncol.*, 2022, **12**, 2171. [21] D. P. Fairlie, J. D. A. Tyndall, R. C. Reid, A. K. Wong, G. Abbenante, M. J. Scanlon, D. R. March, D. A. Bergman, C. L. L. Chai and B. A. Burkett, *J Med Chem*, 2000, **43**, 1271.
- [22] T. A. Hill, N. E. Shepherd, F. Diness and D. P. Fairlie, *Angew Chem Int Ed*, 2014, **53**, 13020.
- [23] A. L. Jochim and P. S. Arora, *ACS Chem Biol*, 2010, **5**, 919.
- [24] M. A. T. Blaskovich, *J Med Chem*, 2016, **59**, 10807.
- [25] B. Khatri, V. R. Nuthakki and J. Chatterjee, *Methods Mol Biol*, 2019, **2001**, 17.
- [26] D. S. Kemp and J. Rebek, *J Am Chem Soc*, 1970, **92**, 5792.
- [27] A. S. De Groot and D. W. Scott, *Trends Immunol*, 2007, **28**, 482.
- [28] Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products, FDA, CDER, CBER, 2014, [online]Clinical/Medical, [dostęp:12.09.2024].
Dostępny w internecie: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/immunogenicity-assessment-therapeutic-protein-productsFda,Cderandpritzlaffo>, .
- [29] Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products, FDA, CDER, 2023, [online], *Clinical Pharmacology*, [dostęp dnia: 12.09.2024]. Dostępny online:

- <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-pharmacology-considerations-peptide-drug-products>
- [30] H. Zhang and S. Chen, *RSC Chem Biol*, 2022, **3**, 18.
- [31] Y. Y. Syed, *Drugs*, 2023, **83**, 833.
- [32] M. Hoenigl, R. Sprute, M. Egger, Amir Arastehfar, Oliver, A. Cornely, R. Krause, C. Lass-Flörl, J. Prattes, A. Spec, George, R. Thompson, N. Wiederhold, Jeffrey and D. Jenks, *Drugs*, 2021, **81**, 1703
- [33] M. Szymański, S. Chmielewska, U. Czyżewska, M. Malinowska and A. Tylicki, *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, **37**, 876.
- [34] G. Pirri, A. Giuliani, S. F. Nicoletto, L. Pizzuto and A. C. Rinaldi, *Cent Eur J Biol*, 2009, **4**, 258.
- [35] M. A. T. Blaskovich, *J Med Chem*, 2016, **59**, 10807.
- [36] Y. Mast and W. Wohlleben *Int J Med Microbiol*, 2014, **304**, 44.
- [37] A. A. Sy-Cordero, C. J. Pearce and N. H. Oberlies, *J. Antibiot*, 2012, **65**, 541.
- [38] A. J. Flint and A. P. Davis, *Org Biomol Chem*, 2022, **20**, 7694.
- [39] P. Kumar Reddy Kalluru Kalluru, S. Gundakaram, M. Mamilla, S. Goutham Reddy Yartha, S. Dabbara, S. Teja Lingam, K. Naik Gugulothu, M. Gangannapalle and P. Kumar Thada, *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, **86**, 4575.
- [40] O. Yushchuk, B. Ostash, A. W. Truman, F. Marinelli and V. Fedorenko, *Appl Microbiol Biotechnol*, 2020, **104**, 3279.
- [41] S. Biondi, E. Chugunova and M. Panunzio, in *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier B.V., 2016, **50**, 249.
- [42] A. Luther, C. Bisang and D. Obrecht, *Bioorg Med Chem*, 2018, **26**, 2850.
- [43] J. Barberán, A. de la Cuerda and L. C. Barberán, *Rev Espa Quimioter*, 2021, **34**, 26.
- [44] A. Y. Chen, M. J. Zervos and J. A. Vazquez, *Int J Clin Pract*, 2007, **61**, 853.
- [45] H. Aldemir, S. Shu, F. Schaefers, H. Hong, R. Richarz, S. Harteis, M. Einsiedler, T. M. Milzarek, S. Schneider and T. A. M. Gulder, *Chemistry*, 2022, **28**, 3389.
- [46] P. A. Smith, M. F. T. Koehler, H. S. Girgis, D. Yan, Y. Chen, Y. Chen, J. J. Crawford, M. R. Durk, R. I. Higuchi, J. Kang, J. Murray, P. Paraselli, S. Park, W. Phung, J. G. Quinn, T. C. Roberts, L. Rougé, J. B. Schwarz, E. Skippington, J. Wai, M. Xu, Z. Yu, H. Zhang, M.-W. Tan and C. E. Heise, *Nature*, 2018, **561**, 189.
- [47] Y. Zhang, D. Zhang, W. Zhao, H. Li, Z. Lu, B. Guo, X. Meng, X. Zhou and Y. Yang, *J Med Chem*, 2024, **67**, 6585.
- [48] N. A. Schilling, A. Berscheid, J. Schumacher, J. S. Saur, M. C. Konnerth, S. N. Wirtz, J. M. Beltrán-Belaña, A. Zipperer, B. Krismer, A. Peschel, H. Kalbacher, H. Brötz-Oesterhelt, C. Steinem and S. Grond, *Angewandte Chemie*, 2019, **58**, 9234.
- [49] S. Roa, L. Avalle, H. Zhang, Y. Zhang, L. Wang, Q. Lei, D. Wang and K. Sun, *Front. Cell Dev Biol*, 2020, **8**, 672.
- [50] S. Shaabani, H. P. S. Huizinga, R. Butera, A. Kouchi, K. Guzik, K. Magiera-Mularz, T. A. Holak and A. Dömling, *Expert Opin Ther Pat*, 2018, **28**, 665.
- [51] W. Uzar, B. Kaminska, H. Rybka, L. Skalniak, K. Magiera-Mularz and R. Kitel, *Expert Opin Ther Pat*, 2024, **34**, 627.
- [52] Q. Miao, W. Zhang, K. Zhang, H. Li, J. Zhu and S. Jiang, *RSC Adv*, 2021, **11**, 23270.
- [53] B. A. Seigal, W. H. Connors, A. Fraley, R. M. Borzilleri, P. H. Carter, S. L. Emanuel, J. Fargnoli, K. Kim, M. Lei, J. G. Naglich, M. E. Pokross, S. L. Posy, H. Shen, N. Surti, R. Talbott, Y. Zhang and N. K. Terrett, *J Med Chem*, 2015, **58**, 2855.
- [54] Z. D. Crees, M. P. Rettig, R. G. Jayasinghe, K. Stockerl-Goldstein, S. M. Larson, I. Arpad, G. A. Milone, M. Martino, P. Stiff, D. Sborov, D. Pereira, I. Micallef, G. Moreno-Jiménez, G. Mikala, M. Liz Paciello Coronel, U. Holtick, J. Hiemenz, M. H. Qazilbash, N. Hardy, T. Latif, I. García-Cadenas, A. Vainstein-Haras, E. Sorani, I. Gliko-Kabir, I. Goldstein, D. Ickowicz, L. Shemesh-Darvish, S. Kadosh, F. Gao, M. A. Schroeder, R. Vij and J. F. DiPersio, *Nat Med*, 2023, **29**, 869.
- [55] S. M. Hoy, *Drugs*, 2023, **83**, 1635.
- [56] J. D. Hainsworth, J. A. Reeves, J. R. Mace, E. J. Crane, O. Hamid, J. R. Stille, A. Flynt, S. Roberson, J. Polzer and E. R. Arrowsmith, *Target Oncol*, 2016, **11**, 643.
- [57] R. Salgia, R. W. Weaver, M. McCleod, J. R. Stille, S. B. Yan, S. Roberson, J. Polzer, A. Flynt, E. Raddad, V. L. Peek, S. R. Wijayawardana, S. L. Um, S. Gross, M. C. Connelly, C. Morano, M. Repollet, R. Sanders, K. Baeten, D. D'Haese and D. R. Spiegel, *Invest New Drugs*, 2017, **35**, 334.

- [58] B. S. Cho, Z. Zeng, H. Mu, Z. Wang, S. Konoplev, T. McQueen, M. Protopopova, J. Cortes, J. R. Marszalek, S. Bin Peng, W. Ma, R. E. Davis, D. E. Thornton, M. Andreeff and M. Konopleva, *Blood*, 2015, **126**, 222.
- [59] S.-B. Peng, X. Zhang, D. Paul, L. M. Kays, W. Gough, J. Stewart, M. T. Uhlik, Q. Chen, Y.-H. Hui, M. J. Zamek-Gliszczynski, J. A. Wijsman, K. M. Credille and L. Zeng Yan, *Mol Cancer Ther*, 2017, **8**, 94619.
- [60] M. Boehm, K. Beaumont, R. Jones, A. S. Kalgutkar, L. Zhang, K. Atkinson, G. Bai, J. A. Brown, H. Eng, G. H. Goetz, B. R. Holder, B. Khunte, S. Lazzaro, C. Limberakis, S. Ryu, M. J. Shapiro, L. Tylaska, J. Yan, R. Turner, S. S. F. Leung, M. Ramaseshan, D. A. Price, S. Liras, M. P. Jacobson, D. J. Earp, J. R. Scott Lokey, A. M. Mathiowetz and E. Menhaji-Klotz, *J Med Chem*, 2017, **60**, 9653.
- [61] K. D. Rasmussen and K. Helin, *Genes Dev*, 2016, **30**, 733.
- [62] K. Šimelis, H. Saraç, E. Salah, K. Nishio, T. E. McAllister, T. P. Corner, A. Tumber, R. Belle, C. J. Schofield, H. Suga and A. Kawamura, *Bioorg Med Chem*, 2024, **99**, 117597.
- [63] F. H. Al-Awadhi, L. A. Salvador-Reyes, L. A. Elsadek, R. Ratnayake, Q. Y. Chen and H. Luesch, *ACS Chem Neurosci*, 2020, **11**, 1937.
- [64] G. Poli, R. Di Fabio, L. Ferrante, V. Summa and M. Botta, *Chem Med Chem*, 2017, **12**, 1917.
- [65] M. Borgini, C. Zamperini, F. Poggialini, L. Ferrante, V. Summa, M. Botta and R. Di Fabio, *ACS Med Chem Lett*, 2020, **11**, 846.
- [66] J. R. Diamond, T. M. Pitts, D. Ungermannova, C. G. Nasveschuk, G. Zhang, A. J. Phillips, S. M. Bagby, J. Pafford, B. W. Yacob, T. P. Newton, J. J. Tentler, B. Gittleman, S. J. Hartman, J. A. Demattei, J. D. Winkler, M. K. Wendt, W. P. Schiemann, S. G. Eckhardt, X. Liu and A. D. Piscopio, *Mol Cancer Ther*, 2022, **21**, 397.
- [67] P. R. Watson, S. Gupta, P. Hosseinzadeh, B. P. Brown, D. Baker and D. W. Christianson, *ACS Chem Biol*, 2023, **18**, 959.
- [68] J. Koehbach and D. J. Craik, *Trends Pharmacol Sci*, 2019, **40**, 517.
- [69] N. L. Daly and D. J. Craik, *Curr Opin Chem Biol*, 2011, **15**, 362.
- [70] C. Jennings, J. West, C. Waive, D. Craik and M. Anderson, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**, 10614-9.
- [71] A. G. Poth, Y. H. Huang, T. T. Le, M. W. Kan and D. J. Craik, *Int J Pharm*, 2019, **565**, 437.
- [72] L. Mehta, R. Dhankhar, P. Gulati, R. K. Kapoor, A. Mohanty and S. Kumar, *J Pept Sci*, 2020, **26**, e3246.
- [73] J. List, J. Gattringer, S. Huszarek, S. Marinovic, H. A. Neubauer, P. Kudweis, E. M. Putz, R. Hellinger and D. Gotthardt, *Biomed pharmacother*, 2024, **177**, 117057.
- [74] A. Stengel and Y. Taché, *Ann N Y Acad Sci*, 2019, **1455**, 98.
- [75] P. Marbach, W. Bauer, U. Briner, W. Doepfner, T. Petcher, *J. Pless Hormone Res*, 1988, **29**, 54.
- [76] M. Theodoropoulou and G. K. Stalla, *Front Neuroendocrinol*, 2013, **34**, 228.
- [77] M. Bolanowski, M. Kałużny, · Przemysław Witek and · Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, **23**, 601.
- [78] M. Bolanowski, M. Kałużny, · Przemysław Witek and · Aleksandra Jawiarczyk-Przybyłowska, *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, **23**, 601.
- [62] B. Astruc, P. Marbach, H. Bouterfa, C. Denot, M. Safari, A. Vitaliti and M. Sheppard, *J. Clin. Pharmacol*, 2005, **45**, 836
- [79] R. M. Paragliola and R. Salvatori, *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, **9**, 00078.
- [80] U. Plöckinger, U. Hoffmann, M. Geese, A. Lupp, M. Buchfelder, J. Flitsch, P. Vajkoczy, W. Jakob, W. Saeger, S. Schulz and C. Dohrmann, *Eur J Endocrinol*, 2012, **166**, 223.
- [81] W. M. I. De Boon, M. J. Van Esdonk, F. E. Stuurman, N. R. Biermasz, L. Pons, I. Paty and J. Burggraaf, *J Clin endocrinol Metab*, 2018, **104**, 883.
- [82] H. A. Halem, U. Hochgeschwender, J. K. Rih, R. Nelson, G. A. Johnson, A. Thiagalingam and M. D. Culler, *Endocrinology*, 2020, **161**, 101.
- [83] T. Cuny, T. Graillon, · Célines Defilles, · Rakesh Datta, S. Zhang, D. Figarella-Branger, · Henry Dufour, G. Mougél, · Thierry Brue, T. Landsman, H. A. Halem, · Michael, D. Culler, A. Barlier and A. Saveanu, *Pituitary*, 2021, **24**, 351.
- [84] B. L. Furman, *Lispro insulin in: xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, Elsevier, 2007.
- [85] G. B. Bolli, F. Porcellati, P. Lucidi, C. G. Fanelli and D. R. Owens, *Metabolism*, 2022, **126**, 154935.

- [86] J. Leohr, C. Kazda, R. Liu, S. Reddy, M.A. Dellva, M. Matzopoulos, M.T. Loh, T. Hardy, O. Klein, C. Kapitza, *Diabetes Obes Metab*, 2022, **24**, 187.
- [87] J. Kildegaard, S. T. Buckley, R. H. Nielsen, G. K. Povlsen, T. Seested, U. Ribel, H. B. Olsen, S. Ludvigsen, C. B. Jeppesen, H. H. F. Refsgaard, K. M. Bendtsen, N. R. Kristensen, S. Hostrup and J. Sturis, *Pharm Res*, 2019, **36**, 2578.
- [88] J. J. Rosenstock and S. Del Prato, *Metabolism*, 2022, **126**, 4924.
- [89] K. K. Niloy and T. L. Lowe, *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, **203**, 115121.
- [90] H. A. Blair, *BioDrugs*, 2024, **38**, 717.
- [91] T. B. Kjeldsen, F. Ek Hubálek, C. U. Hjørringgaard, T. M. Tagmose, E. Nishimura, C. E. Stidsen, T. Porsgaard, C. Fledelius, H. H. F. Refsgaard, S. Gram-Nielsen, H. Naver, L. Pridal, T. Hoeg-Jensen, C. B. Jeppesen, V. Manfè, S. Ludvigsen, I. Lautrup-Larsen and P. Madsen, *J Med Chem*, 2021, **64**, 00257.
- [92] N. Jouini, J. Cardinale and T. L. Mindt, *Chem Med Chem*, 2022, **17**, 00091.
- [93] X. Zhou, J. Jiang, X. Yang, T. Liu, J. Ding, S. Nimmagadda, M. G. Pomper, H. Zhu, J. Zhao, Z. Yang and N. Li, *J Nucl Med.*, 2022, **63**, 536.
- [94] D. Kumar, A. Lisok, E. Dahmane, M. McCoy, S. Shelake, S. Chatterjee, V. Allaj, P. Sysa-Shah, B. Wharram, W. G. Lesniak, E. Tully, E. Gabrielson, E. M. Jaffee, J. T. Poirier, C. M. Rudin, J. V. S. Gobburu, M. G. Pomper and S. Nimmagadda, *J Clin Invest*, 2019, **129**, 616.
- [95] S. L. Cytryn, N. Pandit-Taskar, M. A. Lumish, S. B. Maron, P. Gu, G. Y. Ku, J. F. Chou, M. Capanu, A. Antoine, D. Loegel, L. Feder, S. Philemond, S. K. Lyashchenko, J. S. Lewis, V. Paroder, A. Srivastava, L. H. Tang, H. Schoder and Y. Y. Janjigian, *J Nucl Med*, 2024, **65**, 722.
- [96] Y. Shimizu, T. Suzuki, T. Yoshikawa, I. Endo and T. Nakatsura, *Front Oncol*, 2019, **9**, 00248.
- [97] F. Lin, R. Clift, T. Ehara, H. Yanagida, S. Horton, A. Noncovich, M. Guest, D. Kim, K. Salvador, S. Richardson, T. Miller, G. Han, A. Bhat, K. Song and G. Li, *J Nucl Med.*, 2024, **65**, 586.
- [98] K. Suzuki, T. Ui, A. Nagano, A. Hino and Y. Arano, *Sci Rep*, 2019, **9**, 15284.
- [99] D. Kwon, J. Lozada, Z. Zhang, J. Zeisler, R. Poon, C. Zhang, Á. Roxin, K. S. Lin, D. Perrin and F. Benard, *Mol Pharm*, 2021, **18**, 187.
- [100] T. Peng, X. Wang, Z. Li, L. Bi, J. Gao, M. Yang, Y. Wang, X. Yao, H. Shan and H. Jin, *Mol Pharm*, 2021, **18**, 3638.
- [101] J. Lau, D. Kwon, E. Rousseau, Z. Zhang, J. Zeisler, C. F. Uribe, H. T. Kuo, C. Zhang, K. S. Lin and F. Bénard, *Mol Pharm*, 2019, **16**, 4688.
- [102] H. Leupe, S. Ahenkorah, J. Dekervel, M. Unterrainer, E. Van Cutsem, C. Verslype, F. Cleeren and C. M. Deroose, *J Nucl Med*, 2023, **64**, 835.
- [103] R. S. Gamage, D. H. Li, C. L. Schreiber and B. D. Smith, *ACS Omega*, 2021, **6**, 30130.
- [104] L. Yuan, W. Lin, Y. Yang and H. Chen, *J Am Chem Soc*, 2012, **134**, 1200.
- [105] S. K. Shaw, W. Liu, C. F. A. Gómez Durán, C. L. Schreiber, M. de L. Betancourt Mendiola, C. Zhai, F. M. Roland, S. J. Padanilam and B. D. Smith, *Chem - Euro JI*, 2018, **24**, 13821.
- [106] K. Chen, L.-P. Yap, R. Park, X. Hui, K. Wu, D. Fan, X. Chen and P. S. Conti, *Amino Acids*, 2012, **42**, 1329.
- [107] F. Bianying, G. Linjie, W. Lihua, L. Fan, L. Jianxin, G. Jimin, F. Chunhai and H. Qing, *Anal Chem*, 2013, **85**, 7732.
- [108] D. W. Hwang, N. Bahng, K. Ito, S. Ha, M. Y. Kim, E. Lee, H. Suga and D. S. Lee, *Cancer Lett*, 2017, **385**, 144.
- [109] J. R. Sierra and M. S. Tsao, *Ther Adv Med Oncol*, 2011, **3**, S21.
- [110] R. Subiros-Funosas, V. Cheuk, L. Ho, N. D. Barth, L. Mendive-Tapia, M. Pappalardo, X. Barril, R. Ma, C.-B. Zhang, B.-Z. Qian, M. Sintes, O. Ghashghaei, R. Lavilla and M. Vendrell, *Chem Sci*, 2019, **11**, 1368.
- [111] S. Shao, Z. Li, H. Cheng, S. Wang, N. G. Perkins, P. Sarkar, W. Wei and M. Xue, *J Am Chem Soc*, 2018, **140**, 13586.
- [112] J. M. Leth, E. A. Newcombe, A. L. Grønnemose, J. T. Jørgensen, K. Qvist, A. S. Clausen, L. Bruhn, S. Knudsen, A. Kjaer, B. B. Kragelund, T. Jørgen, D. Jørgensen and M. Ploug, *Sci Rep*, 2023, **13**, 17248.

**Laureaci nagrody za wyróżnioną rozprawę doktorską
w dziedzinie chemii obronioną w roku 2023**

**SYNTEZA SZCZOTEK POLIMEROWYCH
Z POWIERZCHNI PŁASKICH
Z WYKORZYSTANIEM POWIERZCHNIOWO
INICJOWANEJ POLIMERYZACJI RODNIKOWEJ
Z PRZENIESIENIEM ATOMU (SI-ATRP)**

SYNTHESIS OF POLYMER BRUSHES FROM FLAT
SURFACES USING SURFACE INITIATED ATOM
TRANSFER RADICAL POLYMERIZATION (SI-ATRP)

Monika Flejszar¹, Paweł Chmielarz^{1,*}

*¹Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Chemiczny Politechniki Rzeszowskiej im.
Ignacego Łukasiewicza, Aleja Powstańców Warszawy 6/Budynek H, 35-959
Rzeszów*

**p_chmiel@prz.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Podstawy wybranych metod polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją
 - 1.1. Polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ATRP)
 - 1.2. Polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu z (re)generacją aktywatora
 - 1.3. Polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu inicjowana z powierzchni
2. Rodzaje materiałów organicznych i nieorganicznych modyfikowanych powierzchniowo
 - 2.1. Modyfikacje materiałów nieorganicznych
 - 2.2. Modyfikacje materiałów organicznych
3. Nowoczesne koncepcje syntezy materiałów funkcjonalnych technikami SI-ATRP

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Dr Monika Flejszar absolwentka interdyscyplinarnych Międzywydziałowych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych na Uniwersytecie Jagiellońskim. Studia II stopnia odbyła na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu Jagiellońskiego uzyskując tytuł magistra za pracę dyplomową realizowaną we współpracy z Instytutem Fizykochemii i Katalizy Powierzchni w ramach Międzyinstytutowego Laboratorium Biotechnologii i Katalizy Enzymatycznej. W 2023 r. ukończyła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej broniąc pracę doktorską za którą otrzymała wyróżnienie. Obecnie pracuje jako adiunkt w Katedrze Chemii Fizycznej na tym wydziale. W czasie studiów doktoranckich odbyła dwa staże naukowo-badawcze w ośrodkach europejskich (w 2019 r. University of Konstanz oraz w 2022 r. University of Milan). W 2024 r. zrealizowała staż podoktorski w grupie badawczej prof. Isse na Wydziale Nauk Chemicznych Uniwersytetu Padewskiego

w ramach programu Bekker finansowanego przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej. Za swoje osiągnięcia uzyskała Stypendium Ministra dla wybitnych młodych naukowców oraz Stypendium START Fundacji na rzecz Nauki Polskiej.



<https://orcid.org/0000-0001-8014-3543>



Prof. dr hab. inż. Paweł Chmielarz w 2013 r. ukończył międzynarodowe studia doktoranckie w Instytucie Katalizy i Fizykochemii Powierzchni PAN w Krakowie i w tym samym roku na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej uzyskał stopień naukowy doktora nauk chemicznych w dyscyplinie technologia chemiczna, specjalność technologia polimerów. Od 2014 r. zatrudniony jest w Katedrze Chemii Fizycznej na tym wydziale, a od 2021 r. jest jej kierownikiem. Stopień naukowy doktora habilitowanego nauk chemicznych w dyscyplinie technologia chemiczna uzyskał w 2017 r. Z kolei postanowieniem z 16 lutego 2022 r. Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej nadał mu tytuł profesora nauk inżynieryjno-technicznych w dyscyplinie inżynieria chemiczna, co stawia go w gronie najmłodszych profesorów tytularnych w Polsce (najmłodszego w naukach inżynieryjno-technicznych). Prof. Paweł Chmielarz jest specjalistą w dziedzinie nauk

chemicznych i inżynierii chemicznej, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki i optymalizacji metod ATRP ukierunkowanych na otrzymywanie polimerów o zróżnicowanej strukturze i architekturze. Na swoje prace badawcze pozyskał finansowanie m. in. ze środków NCN, MEiN, NCBiR oraz ze środków europejskich. Badania prowadzone przez prof. Chmielarza w czasie staży m. in. w USA, w latach 2014, 2016 i 2019 (Carnegie Mellon University w Pittsburghu) i później już w kraju oraz w takich ośrodkach badawczych jak University of Padova, University of Konstanz, University of Milan, Aarhus University, University of Castilla-La Mancha, Technical University of Crete, University of Trieste, Polytechnic University of Milan, University of Malta, University of Palermo, University of São Paulo, University of Genoa, University of Cagliari, Technical University of Valencia, University of Bari Aldo Moro, University of Modena and Reggio Emilia, University of Alicante i University of Camerino miały istotny wkład do poznania zjawisk fizykochemicznych mających wpływ na poznanie czynników mających kluczowe znaczenie dla szybkości polimeryzacji w tych układach i udziału reakcji ubocznych. Od roku 2019 jego nazwisko znajduje się na prestiżowej liście 2% najczęściej cytowanych uczonych i wpływowych naukowców z całego świata - zamieszczonej w *PLOS Biology* (Stanford University, Elsevier i SciTech Strategies). Prof. Chmielarz w roku 2016 otrzymał nagrodę Fundacji Kościuszkowskiej, w roku 2018 stypendium MNiSW dla wybitnych młodych naukowców, w roku 2019 Brązowy Krzyż Zasługi nadany przez Prezydenta RP za zasługi w działalności na rzecz rozwoju nauki, Medal Komisji Edukacji Narodowej nadany przez MEiN, a także liczne nagrody Rektora Politechniki Rzeszowskiej (I stopnia) i stypendia finansowane z EFS.



<https://orcid.org/0000-0002-9101-6264>

ABSTRACT

The synthesis of polymer brushes from flat surfaces using surface-initiated atom transfer radical polymerization (SI-ATRP) has emerged as an efficient technique for materials modification, offering precise control over polymer architecture and functionality. This study focuses on the modification of organic and inorganic surfaces through SI-ATRP, showcasing the method's versatility and robustness. The potential of SI-ATRP in creating functional materials with specific surface characteristics is highlighted, which can be used in fields such as biomedicine, electronics, and materials science. The presented findings emphasize the significance of SI-ATRP in advancing surface engineering, providing a foundation for future research and technological advancements. By harnessing the capabilities of SI-ATRP, the creation of next-generation materials with unprecedented functionalities can be achieved, driving progress in various scientific and industrial fields.

Keywords: polymer brushes, hybrid materials, polymerization, surfaces, functionalization

Słowa kluczowe: szczotki polimerowe, materiały hybrydowe, polimeryzacja, powierzchnie, funkcjonalizacja

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ARGET ATRP	– ATRP z regeneracją aktywatorów przez przeniesienie elektronu
AsAc	– kwas askorbinowy
ATRP	– polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu
DMAEMA	– metakrylan 2-dimetyloaminoetylu
<i>e</i> ATRP	– elektrochemicznie kontrolowana ATRP
foto-ATRP	– fotoinicjowana ATRP
k_a	– stała szybkości aktywacji
k_d	– stała szybkości dezaktywacji
mechano-ATRP	– ATRP z zastosowaniem piezoelektryka, który pod wpływem fali kawitacyjnej generuje ładunek elektryczny w formie elektronów umożliwiających redukcję dezaktywatora do aktywatora
PDMAEMA	– poli(metakrylan 2-dimetyloaminoetylu)
PEEK	– polieteroeteroketon
PLA	– polilaktyd
<i>P_n</i> BA	– poli(akrylan <i>n</i> -butylu)
<i>P_t</i> BA	– poli(akrylan <i>tert</i> -butylu)
PVDF	– poli(fluorek winylidenu)
SARA ATRP	– ATRP z regeneracją aktywatorów przez przeniesienie elektronu i aktywację pomocniczą
<i>se</i> ATRP	– uproszczona elektrochemicznie kontrolowana ATRP
SI-ATRP	– powierzchniowo inicjowana ATRP
SI-RDRP	– powierzchniowo inicjowana polimeryzacja rodnikowa z odwracalną dezaktywacją
SI- <i>se</i> ATRP	– powierzchniowo inicjowana uproszczona elektrochemicznie kontrolowana ATRP
sono-ATRP	– ATRP kontrolowana za pomocą ultradźwięków

WPROWADZENIE

Wraz z rozwojem cywilizacyjnym rośnie zapotrzebowanie na innowacyjne materiały o unikalnych właściwościach fizykochemicznych, optoelektronicznych czy biologicznych, które w konsekwencji będą mogły sprostać coraz bardziej wymagającym aplikacjom. Nowoopracowane materiały polimerowe powinny przyczyniać się do poprawy jakości życia, zwiększenia efektywności energetycznej, a także ochrony środowiska poprzez zastępowanie tradycyjnych materiałów bardziej ekologicznymi alternatywami. Rozwój technologii, takich jak elektronika, medycyna, energetyka czy inżynieria materiałowa, wymaga nowatorskich rozwiązań, które mogą być dostarczone przez wykorzystanie technik syntezy polimerów zapewniających możliwość uzyskania makrocząsteczek o unikalnej architekturze oraz właściwościach. W obecnych czasach, niewątpliwie interesującą koncepcją służącą do syntezy prostych oraz rozgałęzionych struktur polimerowych są techniki polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją (RDRP), a w szczególności polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ATRP). Dzięki możliwości precyzyjnego kontrolowania polimeryzacji, technika ATRP umożliwia syntezę oraz modyfikację materiałów o unikalnych właściwościach, które następnie mogą być dostosowane do specyficznych potrzeb aplikacyjnych. Obserwując regularny wzrost liczby prac naukowych opisujących nowe odmiany ATRP i jej zastosowania praktyczne, można jednoznacznie stwierdzić, iż technika ta przyczynia się do rozwoju nowoczesnych technologii, oferując narzędzia do projektowania materiałów o wysokiej funkcjonalności i szerokim spektrum zastosowań.

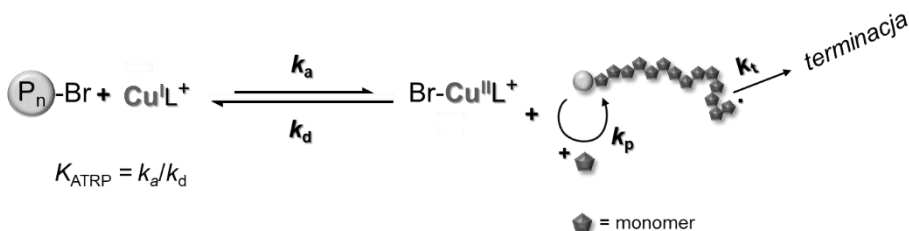
1. PODSTAWY WYBRANYCH METOD POLIMERYZACJI RODNIKOWEJ Z ODWRACALNĄ DEZAKTYWACJĄ

1.1. POLIMERYZACJA RODNIKOWA Z PRZENIESIENIEM ATOMU (ATRP)

Polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ATRP) to jedna z głównych technik syntezy precyzyjnie zdefiniowanych polimerów [1] stanowiąca formę odwracalnie dezaktywowanej polimeryzacji. Mechanizm ATRP oparty jest na procesie odwracalnego transferu atomu określanego dezaktywacją, która zachodzi pomiędzy łańcuchami polimerowymi zdolnymi do propagacji (formy aktywne), a łańcuchami w formie „uśpionej” (postać nieaktywna). W wyniku odwracalnej dezaktywacji centrów aktywnych, następuje ustalenie dynamicznej równowagi pomiędzy wspomnianymi formami aktywnymi i nieaktywnymi. W rezultacie wszystkie makrocząsteczki obecne w układzie uczestniczą w procesie wzrostu łańcucha polimerowego, jednakże w danym momencie w syntezie biorą udział tylko

indywidua określane jako formy aktywne. Jako następstwo powyższego obserwowane jest kontrolowanie stężenia makrorodników, a w konsekwencji ograniczenie udziału reakcji zakończenia łańcucha i umożliwienie syntezy związków wielkocząsteczkowych o zdefiniowanej strukturze [2, 3].

Mechanizm katalityczny ATRP polega na odwracalnym procesie redoks uwzględniającym wewnątrzferowe przeniesienie elektronu, gdzie atom fluorowca jest odwracalnie przenoszony z nieaktywnego centrum polimeryzacji ($P_n\text{-Br}$) do kompleksu metalu przejściowego $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}^+$ (gdzie: L jest zwykle ligandem aminowym). W wyniku tego powstają propagujące rodniki (P_n^{\cdot}) oraz dezaktywator, czyli kompleks metalu na wyższym stopniu utlenienia ($\text{Br-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$) [4]. Proces wzrostu łańcucha polimerowego trwa, dopóki aktywne miejsca nie zostaną dezaktywowane przez $\text{Br-Cu}^{\text{II}}\text{L}^+$, tworząc nieaktywne centra polimeryzacji (wydłużone łańcuchy polimeru zakończone fluorowcem, czyli forma „uśpiona”), jednocześnie regenerując aktywator ($\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}^+$). Stała szybkości aktywacji uśpionych centrów polimeryzacji jest zazwyczaj znacznie mniejsza niż stała szybkości dezaktywacji rodników ($k_a \ll k_d$). W związku z tym równowaga ATRP jest przesunięta w kierunku rodników w formie uśpionej, a niskie stężenie propagujących rodników (10^{-7} do 10^{-9} M) ogranicza reakcje zakończenia łańcucha, które zwykle obejmują mniej niż 10% wszystkich rosnących łańcuchów [5].



Rysunek 1. Schemat mechanizmu polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu [6].

Figure 1. Scheme of the atom transfer radical polymerization mechanism [6].

1.2 POLIMERYZACJA RODNIKOWA Z PRZENIESIENIEM ATOMU Z (RE)GENERACJĄ AKTYWATORA

Konieczność stosowania wysokich stężeń kompleksu katalitycznego miedzi była identyfikowana jako jedno z jej głównych ograniczeń techniki ATRP, gdyż przekładała się na konieczność wdrożenia czasochłonnej i kosztownej procedury oczyszczania produktu końcowego. Z tego względu, wraz z postępem badań, w celu zmniejszenia ilości stosowanego katalizatora opracowano kilka odmian ATRP

poprzez wprowadzenie dodatkowego cyklu redoks wykorzystując wewnętrzny (chemiczny) lub zewnętrzny czynnik redukujący pozwalający na regenerację aktywatora. Obecnie, najczęściej stosowanymi czynnikami umożliwiającymi regenerację kompleksu katalitycznego na niższym stopniu utlenienia są: prąd elektryczny w elektrochemicznie kontrolowanej ATRP (*e*ATRP i *se*ATRP) [7, 8], światło w fotoindukowanej ATRP (foto-ATRP) [9] oraz ultradźwięki (sono-ATRP i mechano-ATRP) [10, 11]. W przypadku chemicznych czynników redukujących, metaliczna miedź (Cu^0) jest jednym z najczęściej stosowanych rozwiązań w ATRP, gdzie aktywator regenerowany jest w wyniku przeniesienia elektronu i aktywacji pomocniczej (SARA) [12]. Odmiana polimeryzacji rodnikowej, w której aktywator regenerowany jest w wyniku przeniesienia elektronu z dodatkowo wprowadzonego czynnika redukującego (ARGET ATRP) wykorzystuje kwas askorbinowy (AsAc) [13], 2-etyloheksanian cyny(II) ($\text{Sn}(\text{EH})_2$) [14], glukozę [15] lub na przykład metaliczne srebro (Ag^0) w roli reduktora [16]. Wprowadzenie cyklu regenerującego katalizator pozwoliło na obniżenie jego stężenia nawet do poziomu części bilionowych (ppb). Co więcej, rozwijana dynamicznie w ostatnich latach metoda ATRP bez udziału katalizatora metalicznego (metal-free ATRP) zapewnia regenerację kompleksu katalitycznego poprzez wykorzystanie fotokatalizatora oraz światła o odpowiedniej długości fali, ogranicza konieczność stosowania związków kompleksowych miedzi [17, 18].

1.3 POLIMERYZACJA RODNIKOWA Z PRZENIESIENIEM ATOMU INICJOWANA Z POWIERZCHNI

Powierzchniowo inicjowana polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (SI-ATRP) to technika służąca do funkcjonalizacji powierzchni zawierających kowalencyjnie przyłączony inicjator ATRP. Niewątpliwą zaletą techniki SI-ATRP jest możliwość jej stosowania do szerokiego spektrum materiałów o różnorodnej geometrii. SI-ATRP z powodzeniem wykorzystano nie tylko do modyfikacji powierzchni płaskich, ale również materiałów nanoporowatych, nanocząstek czy też powierzchni cylindrycznych [19, 20]. Ze względu na mechanizm przeprowadzanej modyfikacji, najczęściej wskazuje się trzy powszechnie stosowane koncepcje SI-ATRP umożliwiające syntezę materiałów hybrydowych.

Pierwsza z metod, określana jako „szczepienie z” (ang. *grafting from*) wykorzystuje obecność kowalencyjnie przyłączonego inicjatora ATRP tworzącego na powierzchni modyfikowanego substratu jednorodną monowarstwę. Największą zaletą wspomnianej koncepcji jest możliwość dostrajania gęstości szczepienia polimerów na powierzchni oraz projektowania ich architektury [21].

Przeciwnie, w przypadku „szczepienia na” (ang. *grafting onto*), przygotowane wcześniej łańcuchy polimerowe (zawierające przy jednym z końców wbudowaną grupę funkcyjną) mogą zostać przyłączone do podłoża posiadającego dostępne grupy chemiczne ulegające selektywnej reakcji skutkującej wytworzeniem wiązania kowalencyjnego pomiędzy modyfikowanym substratem a makrocząsteczką. Biorąc pod uwagę efekt zawady sterycznej oraz powolną dyfuzję łańcuchów polimerowych do powierzchni modyfikowanego substratu zastosowanie niniejszej koncepcji nie jest tak powszechne jak w przypadku metodologii „grafting from” [22].

Trzecia koncepcja – nazywana „szczepieniem przez” (ang. *grafting through*) – wymaga uprzedniej modyfikacji podłoża poprzez przyłączenie pojedynczych jednostek monomeru, które następnie mogą zostać spolimeryzowane. Uzyskany w wyniku prefunkcjonalizacji makromonomer zostaje wbudowany w łańcuch makrocząsteczki powstającej w efekcie polimeryzacji niskocząsteczkowego monomeru. Za sprawą techniki „szczepienia przez” możliwe jest uzyskanie materiałów hybrydowych z wykorzystaniem różnorodnych makromonomerów, które mogą być między innymi związkami nieorganicznymi, jak również związkami pochodzenia naturalnego [23, 24].

2. RODZAJE MATERIAŁÓW ORGANICZNYCH I NIEORGANICZNYCH MODYFIKOWANYCH POWIERZCHNIOWO

Materiały hybrydowe składają się z dwóch lub większej ilości różnych podjednostek połączonych na poziomie molekularnym, zazwyczaj za pomocą wiązań kowalencyjnych. Typowe układy hybrydowe powstają przez przyłączenie związków organicznych do substratu nieorganicznego lub polimerów otrzymanych w sposób syntetyczny do substratów naturalnych. Do materiałów hybrydowych zaliczamy również kopolimery blokowe, w których poszczególne bloki uzyskano za pomocą odmiennych metod polimeryzacji [25-28]. Funkcjonalne materiały hybrydowe to dynamicznie rozwijająca się grupa innowacyjnych makrocząsteczek projektowanych na poziomie molekularnym [29]. Znaczący postęp w tej dziedzinie osiągnięto dzięki zastosowaniu powierzchniowo inicjowanych technik polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją (SI-RDRP), w tym technik ATRP, które stanowią precyzyjne narzędzie do syntezy organiczno-nieorganicznych układów hybrydowych. Łańcuchy polimerowe otrzymane metodą powierzchniowo inicjowanej polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją mogą reagować na czynniki zewnętrzne, nadawać materiałom pożądane właściwości mechaniczne oraz odpowiadać za ich funkcjonalność [30].

2.1. MODYFIKACJE MATERIAŁÓW NIEORGANICZNYCH

W kontekście modyfikacji materiałów nieorganicznych z wykorzystaniem technik ATRP – niewątpliwie wiodącą rolę pośród funkcjonalizowanych powierzchni płaskich odgrywają płytki krzemowe. Ich gładka powierzchnia, możliwość łatwego przyłączenia inicjatora ATRP oraz inercyjność względem rozpuszczalników organicznych sprawiają, że płytki krzemowe często wykorzystywane są jako układ modelowy stosowany do analizy przebiegu polimeryzacji z powierzchni [31, 32]. Co więcej, podłoże krzemowe umożliwia implementację różnorodnych technik analitycznych mających na celu charakterystykę struktury oraz właściwości łańcuchów polimerowych przyłączonych do modyfikowanego substratu [33-35].

Pomimo wyzwań związanych z modyfikacją powierzchni porowatych oraz takich o ziarnistej strukturze, dynamiczny rozwój technik powierzchniowo inicjowanej polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją umożliwił modyfikację m. in. powierzchni mezoporowatej krzemionki oraz szkła [36, 37]. Metody powierzchniowo inicjowanej RDRP wykorzystano również tworząc powłoki na powierzchniach stali nierdzewnej [38] czy stopów tytanu [39]. Kolejnym przykładem powierzchni nieorganicznej modyfikowanej za pomocą techniki SI-ATRP jest powierzchnia włókna szklanego (GF), powszechnie znanego jako dodatek wzmacniający przy produkcji materiałów kompozytowych [40]. Zasadniczo przeprowadzenie polimeryzacji inicjowanej przy powierzchni substratu o skomplikowanej krzywiznie i ograniczonej przestrzeni jest trudne ze względu na przeszkody steryczne i utrudnioną dyfuzję masy, niemniej jednak SI-ATRP z zastosowaniem inicjatorów do ciągłej regeneracji aktywatorów (ICAR) umożliwiła już z powodzeniem przeprowadzenie kontrolowanej syntezy m. in. szczotek poli(metakrylanu glicydyłu) (PGMA) szczepionych z powierzchni włókien szklanych [41].

Warto podkreślić, iż w ostatnim dziesięcioleciu znacząca część prac naukowych została ukierunkowana na opracowanie przyjaznych środowisku i efektywnych procedur funkcjonalizacji powierzchni nanocząstek metalicznych, wykorzystując w tym celu wspomniane techniki ATRP. Do najczęściej modyfikowanych rodzajów nanocząstek zalicza się nanocząstki złota [42], krzemu [20] i żelaza [43]. Niemniej jednak istnieją również prace potwierdzające możliwość zastosowania technik RDRP do syntezy szczotek polimerowych z powierzchni tlenku cynku [44] oraz tlenku tytanu [45]. Rozwój metodologii oraz opracowanie nowych technik syntetycznych dla organiczno-nieorganicznych materiałów hybrydowych o strukturze rdzeń-powłoka (ang. *core-shell*) stanowi kluczowy aspekt w rozwoju innowacyjnych materiałów odpowiadających na potrzeby współczesnej nanotechnologii czy biomedycyny. Opracowanie nowej metodologii uwzględniającej precyzyjną kontrolę

struktury oraz właściwości syntezowanych materiałów hybrydowych pozwala na otrzymanie materiałów o lepszej biokompatybilności czy też unikalnych cechach jak zdolność do selektywnej absorpcji bądź emisji światła. W obszarze nanotechnologii materiały o strukturze rdzeń-powłoka z powodzeniem mogą być zastosowane w układach scalonych urządzeń mikroelektronicznych czy też jako selektywne membrany separacyjne stosowane w celu oczyszczania ścieków i ochrony środowiska. Z kolei w biomedycynie układy hybrydowe stanowią elementy urządzeń medycznych, narzędzi diagnostycznych jak również mogą służyć jako nośniki leków.

2.2. MODYFIKACJE MATERIAŁÓW ORGANICZNYCH

Jednym z interesujących materiałów organicznych możliwych do modyfikowania za pomocą technik ATRP jest poli(dimetylosiloksan) (PDMS), często wykorzystywany przy produkcji aparatury i przyrządów biomedycznych [46-48]. PDMS wykazuje biokompatybilność z komórkami, a jednocześnie jest podatny na kolonizację drobnoustrojami, dlatego też do opracowania strategii ograniczających wzrost drobnoustrojów na powierzchni PDMS wykorzystać można powierzchniowo inicjowaną ATRP. Przeprowadzone w ostatnich latach prace, potwierdzają możliwości syntezy szczotek poli(metakrylanu 2-dimetyloaminoetylu) (PDMAEMA) bez konieczności zapewnienia atmosfery gazu obojętnego, stosując ditionian(III) sodu ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) jako czynnik regenerujący aktywator [48]. Docelowo, aby uzyskać materiał o cechach bakteriobójczych, modyfikowany powierzchniowo PDMS poddano reakcji czwartorzędowania z użyciem halogenków alkilowych. Modyfikacje powierzchni organicznych metodą SI-ATRP z powodzeniem prowadzone są również dla membran wykonanych z poli(fluorku winylidenu) (PVDF), a stosowanych w separacji mieszanin wodno-olejowych [49]. Stosując technikę szczepienia z powierzchni membrany, w tym przypadku uzyskano hydrofilowe szczotki poli(*N*-akryloilomorfoliny) (PACMO) o wysokiej gęstości szczepienia. Niewątpliwie, do materiałów organicznych funkcjonalizowanych za pomocą technik ATRP zaliczamy również drewno, które po przyłączeniu szczotek polimerowych nadających właściwości hydrofobowe czy też antybakteryjne, stanowi atrakcyjny materiał konstrukcyjny. W tym zakresie wykorzystanie ARGET ATRP do syntezy hydrofobowych szczotek poli(akrylanu *n*-butylu) (*Pn*BA), poli(akrylanu *tert*-butylu) (*Pt*BA) i poli(metakrylanu metylu) (PMMA) skutkowało uzyskaniem hybrydowego materiału drzewno-polimerowego o niskiej zwilżalności [16]. Innym przykładem skutecznie modyfikowanych powierzchni organicznych jest nietoksyczny i biodegradowalny polilaktyd (PLA) wykazujący wysoki potencjał aplikacyjny w sektorze medycznym i przemyśle opakowaniowym. Prefunkcjonalizacja materiału i wprowadzenie atomów bromu na powierzchnię PLA umożliwiła opracowanie procedury modyfikacji folii w celu wytworzenia powie-

rzchni o charakterze przeciwdrobnoustrojowym. Przyłączenie szczotek polimerowych działającego bakteriobójczo czwartorzędowego metakrylanu amonu spowodowało, że folie PLA stały się hydrofilowe i wykazywały wzrost skuteczności przeciwdrobnoustrojowej o trzy rzędy wyższy w porównaniu do materiału niemodyfikowanego [50]. Kolejnym, termoplastycznym materiałem polimerowym poddawanym modyfikacjom z wykorzystaniem SI-ATRP jest również polieteroeteroketon (PEEK) zaliczanego do grupy materiałów implantologicznych. Hydrofilizacja powierzchni PEEK poprzez przyłączenie szczotek polimerowych może skutkować przyspieszoną mineralizacją prekursora implantu kostnego ułatwiając jego osteointegrację, co stanowi kluczowy aspekt rozwoju materiałów implantologicznych stosowanych w ortopedii oraz dentyście [51].

3. NOWOCZESNE KONCEPCJE SYNTEZY MATERIAŁÓW FUNKcjONALNYCH OTRZYMYWANYCH Z ZASTOSOWANIEM SI-ATRP

Najnowsze prace dotyczące szczepienia szczotek polimerowych z powierzchni płytek krzemowych wskazują, że wprowadzenie inicjatora pomocniczego do układu reakcyjnego (ang. *sacrificial initiator*) znacznie przyspiesza polimeryzację w stosunku do układu w którym inicjowanie następuje wyłącznie z powierzchni substratu. W wyniku przeprowadzonych prac potwierdzono, iż ilość inicjatora przytwierdzonego do podłoża płaskiego jest niewystarczająca do regeneracji odpowiedniej ilości dezaktywatora [52]. W związku z czym wprowadzenie inicjatora pomocniczego, niezwiązanego z podłożem, który uczestniczy w generowaniu postaci zdezaktywowanej kompleksu katalitycznego pozwala na wytworzenie stanu równowagi pomiędzy aktywnymi i nieaktywnymi formami polimerów. Co więcej, obecność inicjatora pomocniczego w mieszaninie reakcyjnej nie tylko pozwala na zwiększenie kontroli nad polimeryzacją, ale umożliwia również analizę kinetyki reakcji dla polimeru powstającego w roztworze oraz scharakteryzowanie go poprzez wyznaczenie liczbowo średniej masy cząsteczkowej (M_n) [53].

Jednym z interesujących rozwiązań opracowanych w ostatnich latach, jest wykorzystanie trzeciorzędowej aminy (DMAEMA) w środowisku wodnym jako wewnętrznego czynnika redukującego kompleks katalityczny, umożliwiając tym samym syntezę związków wielkocząsteczkowych o zdefiniowanej strukturze. Na tej podstawie zaproponowano – inspirowany zasadami „zielonej chemii” – sposób polimeryzacji, w którym rolę czynnika redukującego pełni wyłącznie monomer. Dodatkowo układ reakcyjny uwzględnia wodę destylowaną jako przyjazny śro-

dowisku rozpuszczalnik, a jednocześnie w celu zwiększenia efektywności energetycznej reakcje mogą być prowadzone w temperaturze otoczenia. Nowatorski aspekt opracowanego rozwiązania zakłada nie tylko zastosowanie inertnego środowiska reakcji, ale również metody ATRP kontrolowanej czynnikami zewnętrznymi (światło niebieskie) i wewnętrznymi (cukry m. in. glukoza) z udziałem ppm ilości katalizatora [53]. Takie rozwiązanie minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia powstających polimerów oraz upraszcza syntezę eliminując konieczność czasochłonnego i kosztownego oczyszczania produktów końcowych, co jest szczególnie istotne w przypadku syntez prowadzących do otrzymania układów wrażliwych na zmiany pH i zdolnych do uwalniania substancji biologicznie czynnych. Ostatecznie, mając na uwadze aspekty ekonomiczne i ekologiczne, protokół produkcji materiałów funkcjonalnych wrażliwych na zmiany pH optymalizowano prowadząc funkcjonalizację w wodzie, bez obecności gazu obojętnego, stosując mikrolitrowe ilości mieszaniny reakcyjnej na cm^2 modyfikowanego substratu jak również bez dodatkowego wewnętrznego oraz zewnętrznego czynnika redukującego, a jedynie w oparciu o właściwości redukujące DMAEMA [54].

Równie ciekawym rozwiązaniem stosowanym do syntezy materiałów funkcjonalnych jest opracowanie autorskiej koncepcji syntezy gradientowych szczotek polimerowych techniką dyfuzyjnie kontrolowanej SI-*se*ATRP w skali mikrolitrowej [55]. W tym przypadku nowatorski charakter opracowanego rozwiązania przejawia się w możliwości syntezy szczotek polimetakrylanów, poliakrylanów i poliakryloamidów za pomocą uproszczonego, dwuelektrodowego układu reakcyjnego, w atmosferze powietrza i z zastosowaniem zaledwie 300 ppm kompleksu katalitycznego, wpisując się tym samym w tematykę projektowania materiałów hybrydowych zgodnie z zasadami „zielonej chemii”. Podkreślić należy, że stosowanie elektrody pracującej o odpowiednim kształcie umożliwia uzyskanie dowolnego wzoru na płycie krzemowej zawierającej przyłączony inicjator, stwarzając tym samym możliwości projektowania materiałów polimerowych o szerokim spektrum specjalistycznych zastosowań przemysłowych.

W tematyce nowych metod syntezy materiałów polimerowych inspirowanych zasadami „zielonej chemii” opublikowano również prace dotyczące wykorzystania niekonwencjonalnych rozpuszczalników (rubinowego wina słodkiego, białego wina półsłodkiego, ciemnoczerwonego wina wytrawnego oraz malinowego wina domowej produkcji), jako ekologicznych i korzystnych ekonomicznie rozwiązań w syntezie wybranych poliakrylanów oraz polimetakrylanów [56]. W tym przypadku zaproponowano procedurę polimeryzacji monomerów nie mieszających się z wodą, wykorzystując przyjazną środowisku miniemulsję wytworzoną z udziałem m. in. wina wytrawnego, zawierającego

w wyniku procesu produkcyjnego dodatek antyoksydantów (kwas askorbinowy, tiosiarczany), które zgodnie z mechanizmem ATRP mogą pełnić rolę wewnętrznego czynnika redukującego [57]. Jednocześnie przeprowadzone eksperymenty pozwoliły na opisanie mechanizmu podwójnie kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu w miniemulsji otrzymanej z wykorzystaniem wina wytrawnego. W tym przypadku, w której rolę czynnika redukującego zgodnie z koncepcją ARGET ATRP pełni kwas askorbinowy, a obecne w winie siarczyny uczestniczyły w polimeryzacji zgodnie z mechanizmem SARA ATRP.

Najnowsze doniesienia wskazują również na możliwość wykorzystania SI-ATRP do syntezy szczotek poliakrylanów i polimetakrylanów szczepionych z powierzchni polieteroeteroketonu stosując foto-ATRP oraz SARA ATRP umożliwiające prowadzenie polimeryzacji ze zmniejszonym stężeniem kompleksu katalitycznego. Modyfikacja powierzchni PEEK poprzez szczepienie biokompatybilnych makrocząsteczek, ma na celu zmniejszenie jego hydrofobowości, a w efekcie przyspieszenie procesu osteintegracji potencjalnego implantu wykonanego ze zmodyfikowanego materiału [58]. Biorąc po uwagę łatwość przeskalowania zaproponowanego rozwiązania do skali mikrolitrowej oraz możliwość implementacji opracowanej procedury w warunkach przemysłowych zaprezentowana koncepcja modyfikacji PEEK odznacza się wysokim potencjałem aplikacyjnym.

UWAGI KOŃCOWE

W ostatnich latach opracowano liczne, innowacyjne, inspirowane zasadami „zielonej chemii” koncepcje syntezy szczotek polimerowych szczepionych z powierzchni płaskich z wykorzystaniem polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu i regeneracją aktywatora, pozwalające na zmniejszenie stężenia stosowanego kompleksu katalitycznego. W efekcie zrealizowanych prac eksperymentalnych powstał szereg rozwiązań pozwalających na przyjazną środowisku, kontrolowaną syntezę funkcjonalnych szczotek polimerowych szczepionych z uprzednio bromowanej powierzchni modyfikowanego substratu. Przytoczone w niniejszym opracowaniu przykłady obrazują wybrany zakres materiału inspirowany zasadami „zielonej chemii” wskazujący ścieżki syntezy materiałów hybrydowych o pożądanym właściwościach fizykochemicznych. Mając na uwadze uproszczenie procedury syntetycznej oraz ograniczenie jej toksyczności, zaproponowano szereg metod, które z powodzeniem mogą stanowić trwałą alternatywę dla obecnych rozwiązań technologicznych stosowanych w przemyśle tworzyw sztucznych oraz biomedycynie, przykładowo jako inteligentne systemy do uwalniania substancji aktywnych.

PODZIĘKOWANIE

Niniejsza praca powstała na zaproszenie w związku z otrzymaniem przez dr Monikę Flejszar nagrody PTChem za wyróżnioną pracę doktorską w dziedzinie chemii, obronioną w roku 2023 oraz w oparciu o dysertację doktorską pt.: „*Synteza szczotek polimerowych z powierzchni organicznych oraz nieorganicznych z wykorzystaniem polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją*”, która została zrealizowana pod opieką promotorską prof. dr hab. inż. Pawła Chmielarza.

Autorka wyraża podziękowanie dla PTChem za przyznaną nagrodę oraz dla Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP) za wsparcie finansowe w ramach programu START 2024, numer umowy: START 15/2024.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] F. Lorandi, M. Fantin, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144** 15413.
- [2] K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2012, **45** 4015.
- [3] N.P. Truong, G.R. Jones, K.G.E. Bradford, D. Konkolewicz, A. Anastasaki, *Nat. Rev. Chem.*, 2021, **5** 859.
- [4] K. Matyjaszewski, *Adv. Mater.*, 2018, **30**.
- [5] K. Matyjaszewski, Comparison and classification of controlled/living radical polymerizations, *Controlled/Living Radical Polymerization*, American Chemical Society 2000.
- [6] M. Flejszar, Praca doktorska: Synteza szczotek polimerowych z powierzchni organicznych oraz nieorganicznych z wykorzystaniem polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska im. Ignacego Łukasiewicza, Rzeszów, 2023.
- [7] P. Chmielarz, S. Park, A. Simakova, K. Matyjaszewski, *Polymer*, 2015, **60** 302.
- [8] P. Chmielarz, M. Fantin, S. Park, A.A. Isse, A. Gennaro, A.J.D. Magenau, A. Sobkowiak, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 2017, **69** 47.
- [9] S. Dadashi-Silab, M. Atilla Tasdelen, Y. Yagci, *J Polym Sci A: Polym Chem*, 2014, **52** 2878.
- [10] Z.H. Wang, X.C. Pan, L.C. Li, M. Fantin, J.J. Yan, Z.Y. Wang, Z.H. Wang, H.S. Xia, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2017, **50** 7940.
- [11] K. Liu, W. Zhang, L. Zong, Y. He, X. Zhang, M. Liu, G. Shi, X. Qiao, X. Pang, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2022, **13** 4884.
- [12] P. Chmielarz, P. Krys, S. Park, K. Matyjaszewski, *Polymer*, 2015, **71** 143.
- [13] K. Min, H.F. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2007, **40** 1789.
- [14] K. Min, W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, *Macromol. Rapid Commun.*, 2006, **27** 594.
- [15] W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45** 4482.
- [16] A. Macior, I. Zaborniak, P. Chmielarz, J. Smenda, K. Wolski, E. Ciszkowicz, K. Lecka-Szlachta, *Molecules*, 2022, **27**.
- [17] J. Wang, L. Yuan, Z. Wang, M.A. Rahman, Y. Huang, T. Zhu, R. Wang, J. Cheng, C. Wang, F. Chu, C. Tang, *Macromolecules*, 2016, **49** 7709.
- [18] I. Zaborniak, P. Chmielarz, *J. Ind. Eng. Chem.*, 2022, **105** 481.
- [19] P. Chmielarz, J.J. Yan, P. Krys, Y. Wang, Z.Y. Wang, M.R. Bockstaller, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2017, **50** 4151.
- [20] R. Yin, P. Chmielarz, I. Zaborniak, Y. Zhao, G. Szczepaniak, Z. Wang, T. Liu, Y. Wang, M. Sun, H. Wu, J. Tamsangpradit, M.R. Bockstaller, K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2022, **56** 9626.
- [21] A. Khabibullin, E. Mastan, K. Matyjaszewski, S.P. Zhu, *Surface-initiated atom transfer radical polymerization*, in: P. Vana (Ed.) *Controlled radical polymerization at and from solid surfaces*, Springer-Verlag Berlin, Berlin, 2016.
- [22] Y. Tsujii, K. Ohno, S. Yamamoto, A. Goto, T. Fukuda, Structure and properties of high-density polymer brushes prepared by surface-initiated living radical polymerization, in: R. Jordan (Ed.) *Surface-Initiated Polymerization I*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006.

- [23] K. Matyjaszewski, K.L. Beers, A. Kern, S.G. Gaynor, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, 1998, **36** 823.
- [24] L.M. Foster, A.J. Worthen, E.L. Foster, J. Dong, C.M. Roach, A.E. Metaxas, C.D. Hardy, E.S. Larsen, J.A. Bollinger, T.M. Truskett, C.W. Bielawski, K.P. Johnston, *Langmuir*, 2014, **30** 10188.
- [25] M.S. Messina, K.M.M. Messina, A. Bhattacharya, H.R. Montgomery, H.D. Maynard, *Prog. Polym. Sci.*, 2020, **100** 101186.
- [26] H.-L. Su, M.-M. Yang, M. Liu, J.-W. Fu, Y.-H. Wang, M.-X. Yao, D.-H. Yang, L.-P. Wang, G. Li, *Eur. Polym. J.*, 2022, **167** 111064.
- [27] M. Olszewski, J. Jeong, G. Szczepaniak, S. Li, A. Enciso, H. Murata, S. Averick, K. Kapil, S.R. Das, K. Matyjaszewski, *ACS Macro Lett.*, 2022, **9** 1091.
- [28] Y. Li, H.-X. Ling, Y. Gao, S. Zhang, B. Yan, *ACS Appl. Mater.*, 2022, **4** 2941.
- [29] J. Yan, M.R. Bockstaller, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 2020, **100** 101180.
- [30] C.M. Hui, J. Pietrasik, M. Schmitt, C. Mahoney, J. Choi, M.R. Bockstaller, K. Matyjaszewski, *Chem. Mat.*, 2014, **26** 745.
- [31] K. Matyjaszewski, P.J. Miller, N. Shukla, B. Immaraporn, A. Gelman, B.B. Luokala, T.M. Siclován, G. Kickelbick, T. Vallant, H. Hoffmann, T. Pakula, *Macromolecules*, 1999, **32** 8716.
- [32] K. Matyjaszewski, H.C. Dong, W. Jakubowski, J. Pietrasik, A. Kusumo, *Langmuir*, 2007, **23** 4528.
- [33] J.K. Chen, C.Y. Hsieh, C.F. Huang, P.M. Li, *J. Colloid Interface Sci.*, 2009, **338** 428.
- [34] D.L. Wu, S. Rigo, S. Di Leone, A. Belluati, E.C. Constable, C.E. Housecroft, C.G. Palivan, *Nanoscale*, 2020, **12** 1551.
- [35] C. Yoshikawa, S. Hattori, C.F. Huang, H. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Mat. Chem. B*, 2021, **9** 5794.
- [36] Y. Jiang, Y. Su, L. Zhao, F. Meng, Q. Wang, C. Ding, J. Luo, J. Li, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 2017, **156** 87.
- [37] A. Gruskiewicz, M. Slowikowska, G. Grzes, A. Wojcik, J. Rokita, A. Fiocco, M. Wyrtrwal-Sarna, M. Marzec, B. Trzebicka, M. Kopec, K. Wolski, S. Zapotoczny, *Eur. Polym. J.*, 2019, **112** 817.
- [38] J.E. Friis, K. Daasbjerg, Z. Salmi, K. Shimizu, G. Subbiahdoss, A.H. Holm, O. Santos, S.U. Pedersen, R.L. Meyer, K. Thorsbjerg, J. Iruthayaraj, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2016, **8** 30616.
- [39] P. Liu, E. Domingue, D.C. Ayers, J. Song, *ACS Appl. Mater.*, 2014, **6** 7141.
- [40] H. Zhang, Y. Jiang, Q. Yu, *Macromol. React. Eng.*, 2010, **4** 251.
- [41] W.Q. Wang, P. Julaiti, G. Ye, X.M. Huo, J. Chen, *J. Chem. Eng.*, 2018, **336** 669.
- [42] W. Mao, S. Lee, J.U. Shin, H.S. Yoo, *Pharmaceutics*, 2020, **12**.
- [43] J. Yan, X. Pan, Z. Wang, Z. Lu, Y. Wang, L. Liu, J. Zhang, C. Ho, M.R. Bockstaller, K. Matyjaszewski, *Chem. Mat.*, 2017, **29** 4963.
- [44] B. Zhang, N.T. Hu, Y.F. Wang, Z. Wang, Y. Wang, E.S. Kong, Y.F. Zhang, *Nanomicro Lett.*, 2010, **2** 285.
- [45] C.B. Contreras, D.E. Weibel, M.C. Strumia, *J. Polym. Res.*, 2021, **28** 103.
- [46] W.Q. Yan, M. Fantin, S. Ramakrishna, N.D. Spencer, K. Matyjaszewski, E.M. Benetti, *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2019, **11** 27470.
- [47] C. Andersen, L. Zverina, K. Ehtiati, E. Thormann, H. Mordhorst, S.J. Pamp, N.J. Madsen, A.E. Daugaard, *ACS Omega*, 2021, **6** 14551.
- [48] X. Yu, Y. Yang, W. Yang, X. Wang, X. Liu, F. Zhou, Y. Zhao, *J. Colloid Interface Sci.*, 2022, **610** 234.
- [49] Y. He, K. Xu, X. Feng, L. Chen, Z. Jiang, *J. Memb. Sci.*, 2021, **637** 119644.
- [50] P.P. Kalelkar, Z. Geng, B. Cox, M.G. Finn, D.M. Collard, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, 2022, **211** 112242.
- [51] J. Knaus, D. Schaffarczyk, H. Colfen, *Macromol. Biosci.*, 2020, **20** 13.
- [52] M. Flejszar, P. Chmielarz, K. Wolski, G. Grześ, S. Zapotoczny, *Materials*, 2020, **13**.
- [53] M. Flejszar, P. Chmielarz, J. Smenda, K. Wolski, *Polymer*, 2021, **228** 123905.
- [54] M. Flejszar, K. Ślusarczyk, P. Chmielarz, J. Smenda, K. Wolski, M. Wyrtrwal-Sarna, M. Oszejca, *Polymer*, 2022, **257** 125268.
- [55] M. Flejszar, K. Ślusarczyk, P. Chmielarz, K. Wolski, A.A. Isse, A. Gennaro, M. Wyrtrwal-Sarna, M. Oszejca, *Polymer*, 2022, **255** 125098.
- [56] K. Ślusarczyk, M. Flejszar, P. Chmielarz, *Green Chem.*, 2023, **25** 522.
- [57] M. Flejszar, P. Chmielarz, M. Oszejca, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2023, **140** e53367.
- [58] M. Flejszar, P. Chmielarz, M. Gießl, K. Wolski, J. Smenda, S. Zapotoczny, H. Cölfen, *Polymer*, 2022, **242** 124587.

**Laureaci nagrody za wyróżnioną pracę magisterską
obronioną w roku 2023**

WPLYW BUDOWY ZWIĄZKU ELEKTROAKTYWNEGO NA WŁAŚCIWOŚCI LUMINESCENCYJNE I ELEKTROCHROMOWE

INFLUENCE OF THE STRUCTURE OF THE ELECTROACTIVE COMPOUND ON THE LUMINESCENT AND ELECTROCHROMIC PROPERTIES

Kacper Muras*

¹*Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Uniwersytetu
Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
e-mail: kacper.muras@amu.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Struktura donorowo-akceptorowa

2. Właściwości optyczne

3. Właściwości elektrochemiczne

4. Właściwości elektrochromowe i Elektrofluorochromowe

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Kacper Muras – urodzony 6 listopada 1999 roku, absolwent Wydziału Chemii UAM (mgr – 2023 r.), doktorant szkoły doktorskiej Nauk Ścisłych Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu. Zainteresowania naukowe związane są z elektroniką organiczną, związkami luminescencyjnymi oraz szeroko pojętą optoelektroniką.



<https://orcid.org/0000-0002-8627-9035>

ABSTRACT

This study investigates the relationship between the structure of organic compound and their electrochemical and optical properties, with a particular focus on donor-acceptor structures. Organic electronics, an emerging field with historical roots date back to discovery of organic semiconductors in the mid-20th century, offers notable advantages over traditional silicon-based electronics. That advantages include flexibility, lightweight, lower cost and the potential for large-area production.

Based on the analysis of organic compounds, I have attempted to elucidate the relationship between the structure and optical and electrochemical properties of organic compounds. Donor-acceptor systems are known for their ease of charge transfer, which is crucial for enhancing both electrochromic and luminescent properties.

Our research shows that even minor changes in structure can lead to significant variation in electrochromic and luminescent properties.

This research not only increase our knowledge about fundamental principles governing organic electronics, but also paves the way for the development of advanced materials with tailored properties for application in flexible displays, smart windows, smart glasses and a organic light-emitting diodes (OLED's). The potential inherent in organic electronics encourages ongoing exploration of new electroactive organic compounds and the dynamic development of knowledge regarding the relationship between the structure and properties of such molecules.

Keywords: electrochemistry, electrochromism, luminescence, electrofluorochromism, donor-acceptor

Słowa kluczowe: elektrochemia, elektrochromizm, luminescencja, elektrofluorochromizm, donor-akceptor

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

D	- Akronim grupy donorowej
A	- Akronim grupy akceptorowej
CT	- Przeniesienie ładunku (ang. <i>Charge-Transfer</i>)
EDOT	- 3,4-Etylenodioksytiofen (ang. <i>3,4-Ethylenedioxythiophene</i>)
OLED	- Organiczna dioda elektroluminescencyjna (ang. <i>Organic light-emitting diode</i>)
TADF	- Termicznie aktywowana opóźniona fluorescencja (ang. <i>Thermally activated delayed fluorescence</i>)
ICT	- Wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie ładunku (ang. <i>Intramolecular Charge-Transfer</i>)
ITO	- Tlenek indowo-cynkowy (ang. <i>Indium-tin oxide</i>)
LUMO	- Najniższy nieobsadzony orbital molekularny (ang. <i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>)
HOMO	- Najwyższy obsadzony orbital molekularny (ang. <i>Highest occupied molecular orbital</i>)
TBAPF ₆	- Heksafluorofosforan tetrabutylamoniowy (ang. <i>Tetrabutylammonium hexafluorophosphate</i>)
P	- Akronim oznaczający polimer

WPROWADZENIE

Uważa się, że prace nad elektroniką organiczną trwają od roku 1862, kiedy to Henry Letheby otrzymał materiał częściowo przewodzący przez anodowe utlenianie aniliny w kwasie siarkowym (VI). W tym procesie prawdopodobnie powstała polianilina, która dziś jest uważana za najlepiej przebadany polimer przewodzący [1,2]. Znalazła ona zastosowanie m.in. w akumulatorach litowo-polimerowych [3], czy w wyświetlaczach polimerowych [4], ze względu na to, że wykazuje właściwości elektrochromowe. W porównaniu do tradycyjnej elektroniki opartej o przewodniki krzemowe, elektronika organiczna wykazuje wiele zalet. Są to między innymi możliwość miniaturyzacji [5], zmniejszenie kosztów produkcji [6], możliwość skalowania urządzeń [7], czy możliwość dostosowania właściwości związku organicznego poprzez modyfikacje jego struktury [8,9].

Elektrochromizm to zjawisko zmiany barwy materiału pod wpływem przyłożenia zewnętrznego napięcia elektrycznego. Po przyłożeniu napięcia następuje zmiana stopnia utlenienia związku, co prowadzi do zmian absorpcji w zakresie światła widzialnego [10]. Zostało ono zaobserwowane zarówno dla związków nieorganicznych – np. tlenku wolframu [11], jak i dla związków organicznych – np. wiologenów [12]. Pierwsze urządzenie elektrochromowe zostało wykonane w 1969 roku z wykorzystaniem tlenku wolframu (WO_3) jako materiału elektroaktywnego [13]. Z kolei elektrofluorochromizm jest to odwracalna zmiana barwy i/lub intensywności emisji promieniowania elektromagnetycznego pod wpływem zewnętrznego napięcia elektrycznego [14].

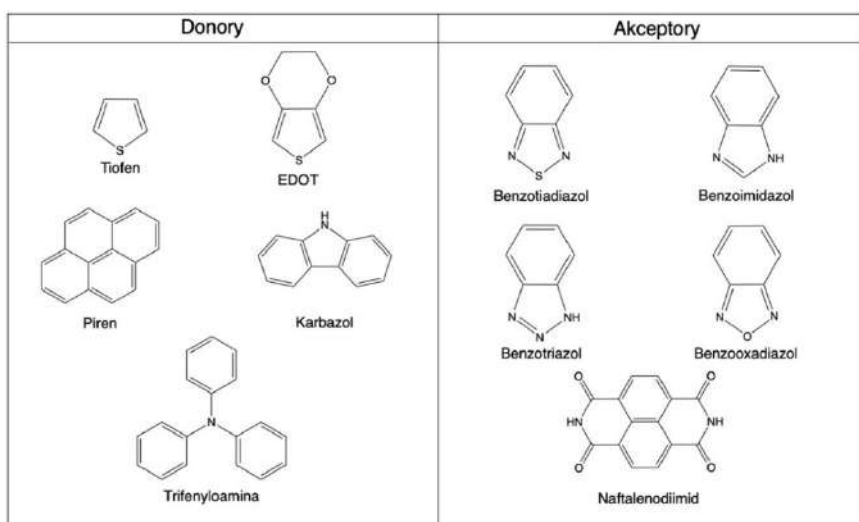
W niniejszej pracy podjęto próbę wykazania zależności pomiędzy budową związku organicznego, a jego właściwościami elektrochemicznymi oraz optycznymi. Szczególną uwagę zwrócono na związki o budowie donorowo-akceptorowej, opisując ich właściwości i wyciągając wnioski na ich podstawie.

1. Struktura donorowo-akceptorowa

Przedmiotem pracy jest określenie zależności właściwości związków elektroaktywnych typu donor-akceptor od ich budowy. Połączenie podjednostek donorowych i akceptorowych jest szeroko stosowane i opisywane w literaturze w kontekście elektroniki organicznej [15-18]. Pierwsze sprzężone polimery typu donor-akceptor-donor otrzymano przez elektropolimeryzację grup bis(tienyl)cyjanowinylenowych [19]. Szczególne interesujące w przypadku tego typu związków wydaje się występowanie pasma absorpcji przeniesienia ładunku (ang. *charge-transfer*) w zakresie promieniowania widzialnego lub bliskiej podczerwieni [20]. Przejście z przeniesieniem ładunku jest szczególnym rodzajem przejścia elektronowego, w którym elektron zostaje wzbudzony w jednostce donorowej, po czym przenosi się na niezajęty orbital jednostki akceptorowej. Równie charakterystyczna jest niezwykle niska przerwa energetyczna (ang. *band gap*) [21], czyli różnica pomiędzy orbitalami HOMO-LUMO. Jest to spowodowane wew-

nątrząsteczkowymi lub wewnątrzłańcuchowymi interakcjami pomiędzy jednostką donorową i akceptorową [22]. Dzięki temu materiały donorowo-akceptorowe znajdują zastosowanie między innymi w ogniwach fotowoltaicznych [23]. Wiele prac opisuje zachowanie sprzężonych polimerów z na przemian występującymi merami donorowymi i akceptorowymi [23-25], ale równie interesujące właściwości wykazują małe cząsteczki organiczne zawierające grupy D/A [26].

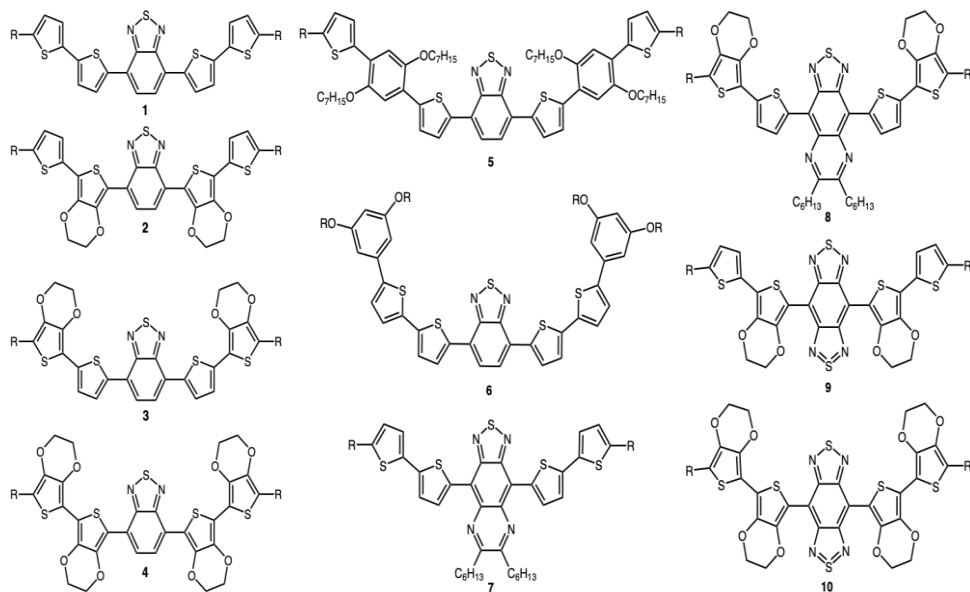
Wśród stosowanych w elektronice organicznej podjednostek można znaleźć zarówno donory, jak i akceptory elektronów. Do grup elektronodonorowych można zaliczyć tiofen [27], EDOT [28], tryfenyloamina [29], karbazol [30], czy piren [31]. Z kolei do grup elektroakceptorowych można zaliczyć benzotiadiazol [17], naftalenodiimid [32], benzenotriazol [33], benzoooksadiazol [34], czy benzimidazol [35]. Struktury poszczególnych grup pokazano na rysunku 1.



Rysunek 1. Struktury wybranych grup o właściwościach akceptorowych i donorowych.

Figure 1. Structures of selected groups with acceptor and donor properties.

Grupy donorowe i akceptorowe można łączyć na różne sposoby, oprócz standardowych połączeń donor-akceptor [36] opisane w literaturze są także przykłady cząsteczek o strukturze m. in. DAD [37], ADA [26], a także bardziej skomplikowane układy typu DDADD, AADAA, czego przykład stanowi szereg oligomerów przedstawiony na rysunku 2 [38]. Dodatkowo autorzy pracy wskazali na zmianę właściwości oligomerów w zależności od zastosowania silniejszych lub słabszych donorów/akceptorów w związkach 1-10. Przeprowadzili także funkcjonalizację niektórych grup, aby umożliwić ich polimeryzację.



Rysunek 2. Struktury oligomerów typu DAD na podstawie [38].

Figure 2. Structures of DAD-type oligomers based on [38].

2. Właściwości optyczne

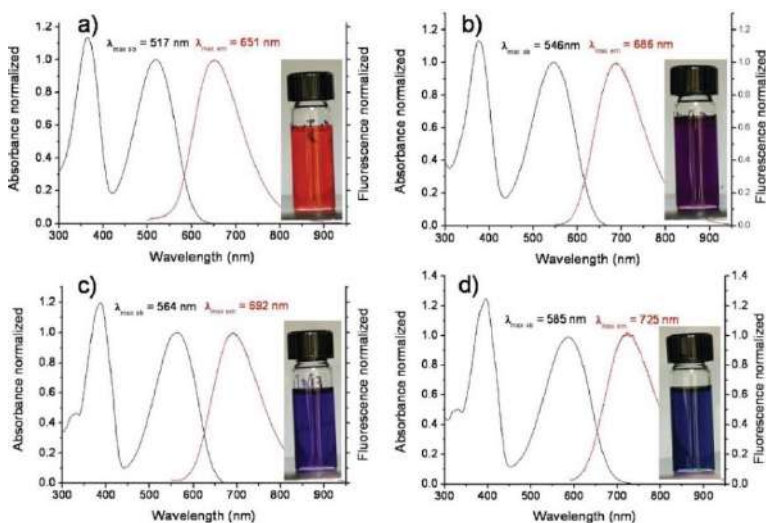
Większość grup stosowanych w związkach donorowo-akceptorowych absorbuje promieniowanie elektromagnetyczne w zakresie promieniowania ultrafioletowego lub widzialnego. Przy projektowaniu związków donorowo-akceptorowych absorpcja promieniowania w zakresie światła widzialnego jest warunkiem koniecznym, aby związek organiczny miał potencjalne zastosowanie w optoelektronice [39]. Zakresy występowania pasm absorpcji zależą w głównej mierze od absorpcji samej jednostki donorowej i/lub akceptorowej, jednak charakterystyczne dla nich jest również występowanie pasma przeniesienia ładunku. To niskoenergetyczne pasmo występuje w większości związków donorowo-akceptorowych, które powstaje podczas absorpcji fotonu przez grupę donorową i następnie następuje przeniesienie elektronu wzbudzonego do jednostki akceptorowej [40]. Występowanie pasma przeniesienia ładunku jest kluczowe także w procesie konwersji energii słonecznej w fotowoltaice [20].

Związki organiczne o budowie donorowo-akceptorowej wykazują również zjawisko fluorescencji, czyli emisji promieniowania elektromagnetycznego podczas przejścia elektronu z wzbudzonego stanu singletowego do podstawowego stanu singletowego [41]. W odróżnieniu od fosforescencji, zjawisko fluorescencji zanika

szybko po wzbudzeniu. Fluorescencyjne związki chemiczne często wykorzystywane są w mikroskopii fluorescencyjnej [42], w fotokatalizie [43] czy w elektronice [44].

W przypadku cząsteczek organicznych ogromną ich zaletą jest możliwość modyfikacji związku w celu dostosowania jego właściwości. W tym celu bardzo istotne jest wskazanie wpływu konkretnych cech struktury od charakterystycznych dla nich właściwości, pozwoli to na dokładne projektowanie związków chemicznych. Powstało wiele naukowych opracowań, w których opisano wpływ na właściwości elektrochemiczne oraz fizyczne, m. in. rodzaju grupy donorowej lub akceptorowej i ich siły [45,45], obecności i rodzaju podstawienia poszczególnych grup w związku [47], konformacji cząsteczki i jej kształtu [48], czy zmian heteroatomu w pierścieniach aromatycznych [49].

Stosując grupy o silniejszych właściwościach donorowych można otrzymać związki chemiczne, których maksimum absorpcji przesunięte jest w kierunku fal dłuższych (przy zachowaniu tego samego akceptora) [50], co pokazano między innymi w oligomerach przedstawionych na rysunku 2. Jednostka EDOT wykazuje silniejsze właściwości donorowe od tiofenu. Stwierdzono, że widmo związku zawierającego grupę EDOT zamiast tiofenu wykazuje pasmo absorpcji z maksimum przesuniętym o około 30 nm w kierunku czerwieni (rysunek 3). [38]

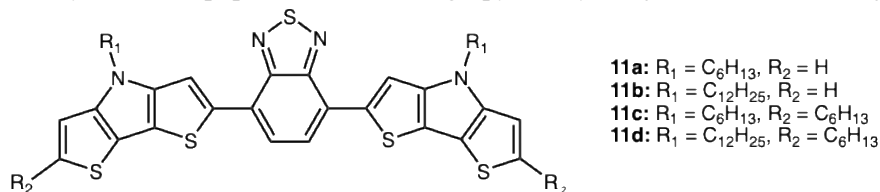


Rysunek 3. Widma absorpcji (czarne), oraz emisji (czerwone) dla oligomerów **1** (a), **3** (b), **2** (c) oraz **4** (d) badane w roztworze w chloroformie. Przedrukowano za zgodą © 2011 American Chemical Society[38].

Figure 3. Absorption spectra (black) and emission spectra (red) for oligomers **1** (a), **3** (b), **2** (c), and **4** (d) measured in chloroform solution. Reprinted with permission © 2011 American Chemical Society[38].

Modyfikacja grupy akceptorowej prowadzi również do zmian właściwości absorpcyjnych związku. Chua i inni [51] wykazali, że wprowadzenie do cząsteczki grup o silniejszych właściwościach akceptorowych powoduje batochromowe przesunięcie maksimum absorpcji, natomiast grup o słabszych właściwościach akceptorowych – przesunięcie hipsochromowe [51].

Oprócz samej modyfikacji związku poprzez zmianę jednostki donorowej lub akceptorowej możliwe jest również funkcjonalizowanie poszczególnych grup, na przykład za pomocą łańcuchów alkilowych [52]. Przykład modyfikowanej w ten sposób cząsteczki przedstawiono na rysunku 4. Zewnętrzne grupy donorowe zostały zmodyfikowane poprzez dołączenie grupy heksylowej oraz dodekanowej [53].



Rysunek 4. Struktura związków o strukturze DAD, na podstawie [53].

Figure 4. Structure of DAD-structured compounds, based on [53].

Podstawienie cząsteczek łańcuchami alkilowymi doprowadziło do niewielkich przesunięć batochromowych. Maksima absorpcji dla materiałów badanych w postaci cienkich warstw wskazują na batochromowe przesunięcie niskoenergetycznego pasma związków **11a** i **11b** z grupami odpowiednio heksylową i dodekanową o około 700 cm⁻¹, podczas gdy maksima dla związków **11c** i **11d** są przesunięte o około 1400 cm⁻¹, co może wskazywać na znaczenie terminalnej alkilacji cząsteczek jako potencjalnej modyfikacji związków organicznych. Konkretnie wartości energetyczne pasm absorpcji przedstawiono w tabeli 1 [53].

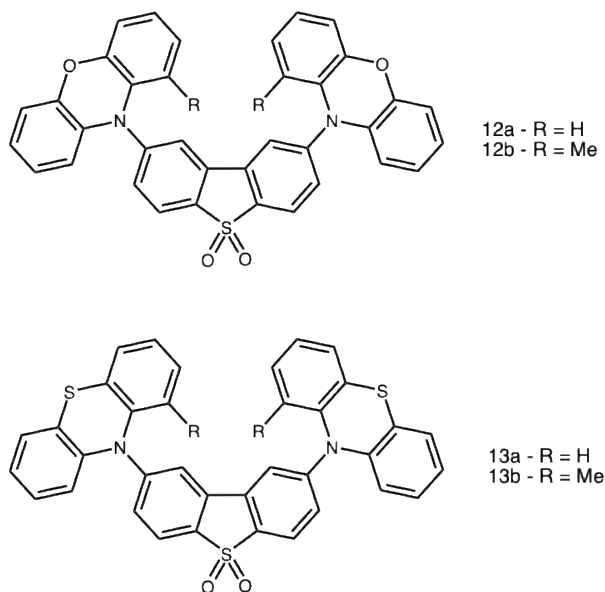
Tabela 1. Właściwości spektroskopowe związków **11a-d**.

Table 1. Spectroscopic properties of compounds **11a-d**.

Związek chemiczny	Maksimum abs. w roztworze [10 ³ cm ⁻¹]	Maksimum abs. w cienkiej warstwie [10 ³ cm ⁻¹]
11a	17,7	17,0
11b	17,7	17,0
11c	17,0	15,6
11d	17,0	15,6

Związki donor-akceptor-donor często wykazują również fluorescencję [54,55] i dzięki temu mają potencjalne zastosowanie w technologii OLED (ang. *Organic light-emitting diode*) osiągając wydajności kwantowe luminescencji zbliżone do 100% [56]. W literaturze można znaleźć przykłady modyfikacji cząsteczek organicznych

wpływające na intensywność i/lub barwę emisji promieniowania związku [57,58]. Na przykład zbadano wpływ kilku czynników na właściwości luminescencyjne związków typu donor-akceptor-donor zawierających fenoksazynę i 1-metylofenoksazynę jako donora oraz dibenzotiofen-S,S-dioksydem jako akceptora (rysunek 5) [59].

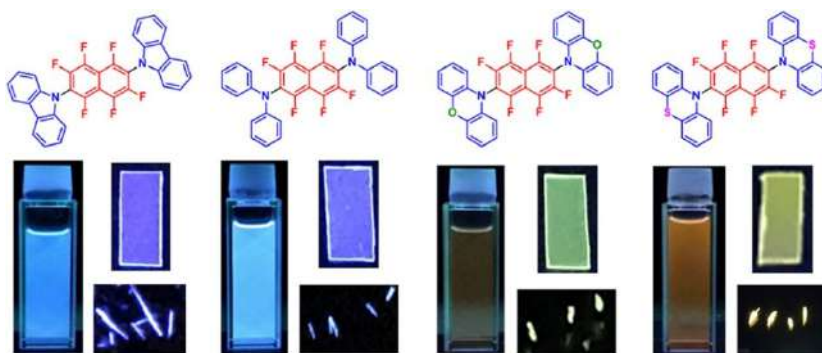


Rysunek 5. Struktura cząsteczek **12** i **13** o budowie DAD z różnymi podstawnikami i heteroatomami na podstawie [59].

Figure 5. Structure of **12** and **13** DAD-structured molecules with different substituents and heteroatoms, based on [59].

Związki zostały zaprojektowane w ten sposób, aby wykazać wpływ zarówno heteroatomu w jednostce donorowej, jak i wpływ obecności grupy metylowej, który jest związany ze zmianą geometrii wiązań na możliwość powstawania wielu konformerów, co skutkuje zupełnie odmiennymi właściwościami elektrochemicznymi i fotofizycznymi. Wyniki pokazały, że w przypadku związku **12**, obecność grupy metylowej wpływa na przesunięcie maksimum emisji w kierunku wyższych energii o 0,13 eV. Dodatkowo dla związków **13a** i **13b** zaobserwowano, że widma emisji miały różny kształt, co prawdopodobnie było spowodowane występowaniem zjawisko fosforescencji oraz TADF (ang. *thermally activated delayed fluorescence*) w związku **13a**.

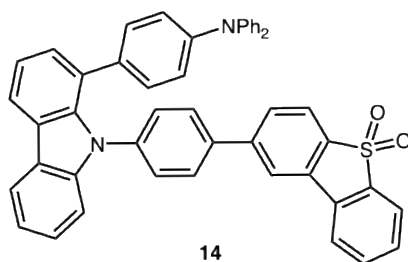
Równie interesujące zależności zostały opisane przez Funabikiego i innych dla szeregu związków zawierających grupę perfluoronaftalenową jako akceptor i różne grupy elektroakceptorowe. (rysunek 6) [60].



Rysunek 6. Struktura i oraz emisja związków o strukturze DAD z różnymi podstawnikami i heteroatomami na podstawie [60]. Przedrukowano za zgodą © 2022 American Chemical Society.

Figure 6. Structure and emission of the DAD-structured compounds with different substituents and heteroatoms, based on [60]. Reprinted with permission © 2022 American Chemical Society.

Podjęli oni nie tylko próbę zbadania zależności fluorescencji od budowy związku, ale również dokonali porównania ich właściwości z analogicznymi cząsteczkami niefluorowanymi. Związki zawierające fluor odznaczały się niższą przerwą energetyczną pomiędzy poziomami energetycznymi HOMO-LUMO oraz zaobserwowano zmniejszenie się szerokości pasma wzbudzonego, dodatkowo spowodowało to zmianę barwy emitowanego promieniowania z niebieskiej na żółtą. Zastosowanie fluorowanego naftalenu polepszyło również właściwości ICT. Badania właściwości optycznych w różnych rozpuszczalnikach potwierdzają również występowanie zjawiska solwatochromizmu, czyli zmiany barwy emisji związku w zależności od polarności rozpuszczalnika. Zastosowanie bardziej polarnego rozpuszczalnika w każdym z 4 przypadków spowodowało przesunięcie maksimum emisji w kierunku fal dłuższych. Zjawisko to spowodowane jest oddziaływaniem pomiędzy rozpuszczalnikiem, a rozpuszczoną substancją [60].



14

Rysunek 7. Struktura związku z grupą dibenzotiofenosulfonową jako akceptorem, na podstawie [61].

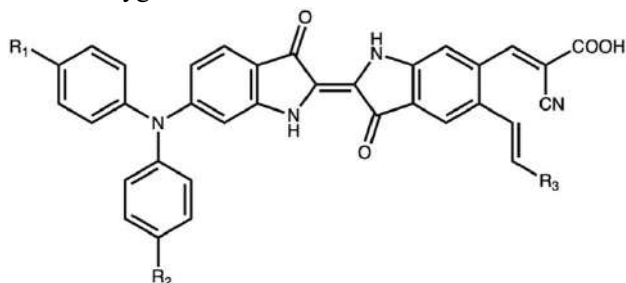
Figure 7. Structure of the compound with a dibenzothiophene sulfone group as the acceptor, based on [61].

W celu zbadania właściwości fotofizycznych tego typu związków zsyntezowano cząsteczkę o budowie pokazanej na rysunku 7 [61], w której grupami

donorowymi są grupa trifenylaminową i karbazolowa, a grupą akceptorową grupą dibenzotiofenosulfonową.

Związek scharakteryzowano pod kątem właściwości absorpcyjnych i emisyjnych oraz zbadano jego właściwości solwatochromowe. Stwierdzono, że związek charakteryzuje się pasmami absorpcji z maksimum przy 370 nm i 460 nm w cykloheksanie, a wartości te przesuwają się ku czerwieni odpowiednio do 450 nm i 570 nm w dichlorometanie [61].

Kolejny przykład stanowią związki o budowie donor-donor- π -akceptor, pokazane na rysunku 8 [62]. Związki te powstały przez modyfikację znanego barwnika – indygo.



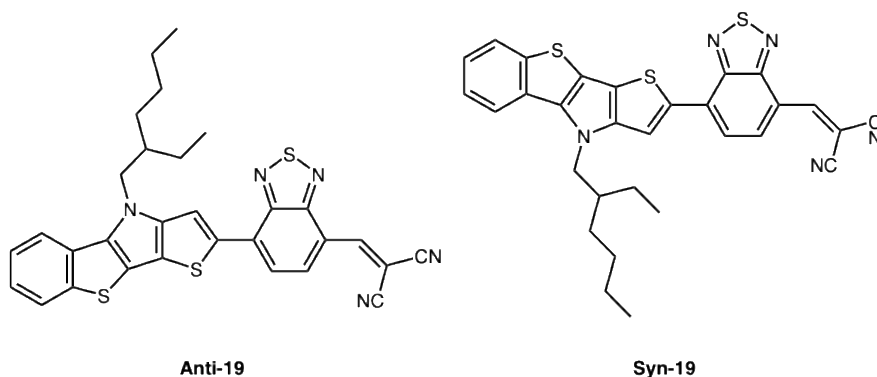
- 15 - $R_1=R_2 = H, R_3 = NO_2$
 16 - $R_1=R_2 = CH=CH(CH_3), R_3 = NO_2$
 17 - $R_1=R_2 = OCH_3, R_3 = CN$
 18 - $R_1=R_2 = N(CH_3)_2, R_3 = NO_2$

Rysunek 8. Struktury barwników będących modyfikacją indygo, na podstawie [62].

Figure 8. Structures of indigo-based dye modifications, based on [62].

Zastosowanie dłuższego sprzężenia poprzez łącznik π pozwala na wzmocnienie energii przeniesienia ładunku, podobnie jak zastosowanie silniejszych donorów, czy silniejszych akceptorów. Najpierw zbadano absorpcje prekursora – indygo i stwierdzono, że maksimum absorpcji występuje przy 540 nm. Modyfikacja barwnika doprowadziła do przesunięcia wartości maksimum absorpcji wszystkich badanych pochodnych w kierunku czerwieni, w kolejności **18** > **16** > **17** > **15** > indygo.

Zbadano także właściwości optyczne związków typu donor-akceptor-akceptor (rysunek 9) różniących się konformacją cząsteczki.



Rysunek 9. Związki organiczne różniące się konformacją, na podstawie [63].

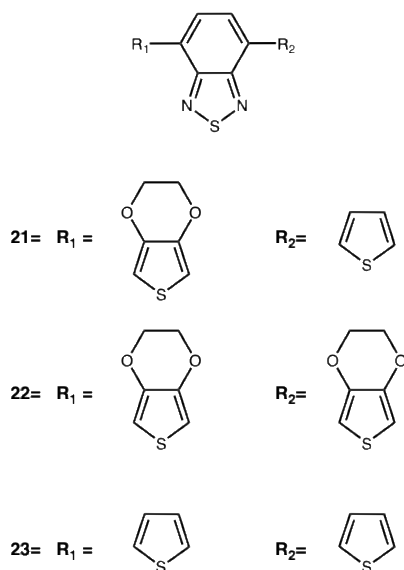
Figure 9. Organic compounds differing in conformation, based on [63].

Badania właściwości optycznych prowadzono w cienkich warstwach związków i stwierdzono, że w porównaniu do Anti-19, cienka warstwa Syn-19 wykazuje przesunięcie hipsokromowe początku absorpcji z długości 820 nm do 750 nm. Dodatkowo maksimum absorpcji obu cienkich warstw jest przesunięte o około 10 nm w porównaniu do roztworów związków w dichlorometanie. Zmieniając konformację z Anti na Syn stwierdzono również zwiększenie optycznej przerwy energetycznej z $1,52 \pm 0,03$ eV do $1,66 \pm 0,04$ eV, a poziom HOMO przesunął się z $-5,4 \pm 0,05$ eV do $-5,5 \pm 0,05$ eV [63].

3. Właściwości elektrochemiczne

W omawianej tematyce jedną z istotniejszych kwestii są właściwości elektrochemiczne badanych związków. Za pomocą metod elektrochemicznych można wskazać potencjał utleniania oraz redukcji związku elektroaktywnego oraz wskazać, czy proces redoks jest odwracalny, co jest kluczowe przy projektowaniu i potencjalnym zastosowaniu organicznych związków elektroaktywnych [64,65]. Woltamperometria cykliczna jest podstawową metodą analizy elektrochemicznej. Jest to metoda potencjodynamiczna polegająca na przykładaniu do elektrody pracującej liniowo zmieniającego się potencjału elektrycznego [66]. Na woltamperogramie cyklicznym przedstawione są piki – pik prądu anodowego odpowiadający procesowi utleniania anodowego analitu, oraz pik prądu katodowego związany z redukcją w cyklu powrotnym. Za pomocą technik spektroelektrochemicznych można badać jednocześnie zachowanie badanego związku przy przykładaniu zewnętrznego napięcia elektrycznego, jak i zmiany w jego właściwościach optycznych, tym samym prowadząc badania właściwości elektrochromowych [67] lub elektrofluorochromowych [68].

Budowa cząsteczek organicznych ma wpływ również na właściwości elektrochemiczne związków [67]. Zdarza się, że cząsteczki typu DAD wykazują zdolność do elektropolimeryzacji, i to elektropolimery otrzymane na powierzchniach przewodzących są dalej badane. Wpływ siły donorowej danej grupy na właściwości związków przedstawiono na przykładzie związków donorowo-akceptorowych pokazanych na rysunku 10 [69].



Rysunek 10. Struktury organicznych monomerów, na podstawie [69].

Figure 10. Structures of the organic monomers, based on [69].

Przeprowadzono badania elektrochemiczne dla tych związków i stwierdzono, że wraz ze wzrostem charakteru donorowego podstawnika zmniejszał się potencjał utleniania związku. Monomer **21** charakteryzował się najwyższym potencjałem utleniania, natomiast monomer **23** najniższym. Stwierdzono również, że monomery ulegają procesowi elektropolimeryzacji tworząc cienką warstwę polimerów na powierzchni elektrody badanej. Badania polimerów wskazały zależność wartości energetycznej poziomu HOMO polimerów od zastosowanych grup donorowych. Wraz ze wzrostem siły donorowej poziomu energii HOMO maleją, z kolei poziomy LUMO pozostają na niezmiennym poziomie z względu na to, że rdzeń akceptorowy we wszystkich badanych polimerów jest taki sam. Obliczone wartości energetycznej przerwy elektrochemicznej to 1,65 eV dla **P21**; 1,1 eV dla **P22** i 1,2 eV dla **P23** [69-73].

Dla związków organicznych przedstawionych na rysunku 4 opisano zależność właściwości elektrochemicznych od przyłączonego łańcucha alkilowego [53]. Pomiary elektrochemiczne przeprowadzono w dichlorometanie z TBAPF₆ jako

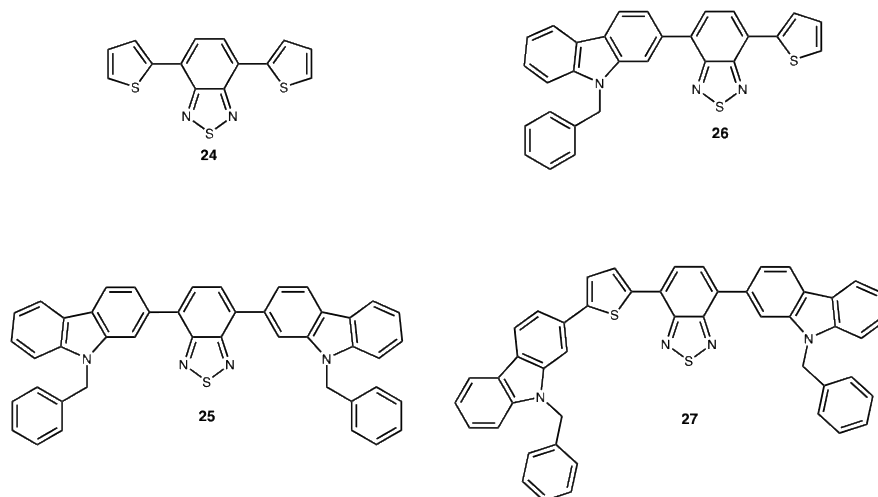
elektrolicie podstawowym, a w tabeli 2 zapisano wartości potencjałów dla związków **11a-d**.

Tabela 2. Wartości potencjałów utleniania oraz redukcji dla związków **11a-d**.
Table 2. Oxidation and reduction potential values for compounds **11a-d**.

Związek	$E_{1/2}^{2+/+}$ [V]	$E_{1/2}^{+/0}$ [V]	$E_{1/2}^{0/-}$ [V]
11a	+0,47	+0,11	-1,74
11b	+0,46	+0,12	-1,74
11c	+0,34	+0,01	-1,76
11d	+0,34	+0,01	-1,76

Stwierdzono, że związki zawierające dłuższe łańcuchy alkilowe wykazują niższy potencjał utleniania o około 0,1 V w porównaniu do związków z krótszymi łańcuchami.

Opisano również serię symetrycznych oraz asymetrycznych związków donorowo-akceptorowych, których budowę pokazano na rysunku 11 [74].



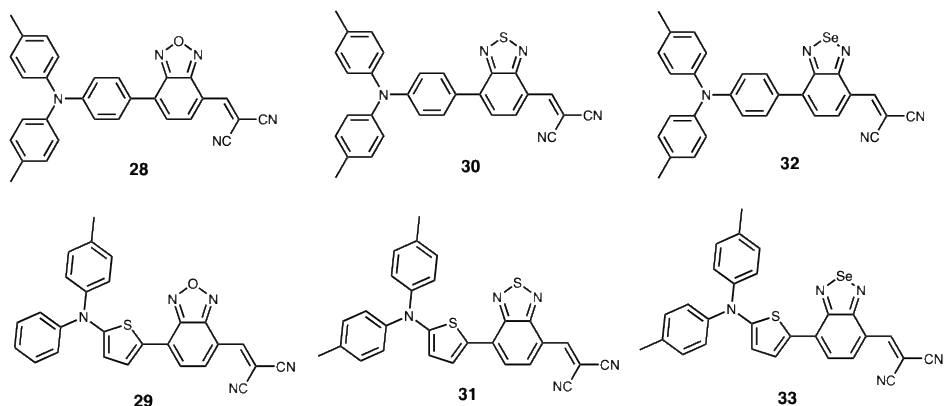
Rysunek 11. Asymetryczne i symetryczne cząsteczki na podstawie [74].

Figure 11. Asymmetric and symmetric molecules, based on [74].

Właściwości elektrochemiczne otrzymanych związków zostały zbadane w roztworze za pomocą woltamperometrii cyklicznej. Wszystkie związki wykazywały dwa quasi-odwracalne piki utleniania. Najniższe potencjały utleniania przy +0,81V oraz +1,24 V wykazywał związek **27**. Taka zależność może wynikać ze zwiększonego sprzężenia π w pięcioczłonowym układzie monomeru. Po zbadaniu podstawowych właściwości związków podjęto próbę polimeryzacji dla wszystkich związków poza **24**. Cząsteczki **27** oraz **26** ulegały polimeryzacji, natomiast związkowi

25 nie udało się spolimeryzować mimo zastosowania różnych układów rozpuszczalnik-elektrolit.

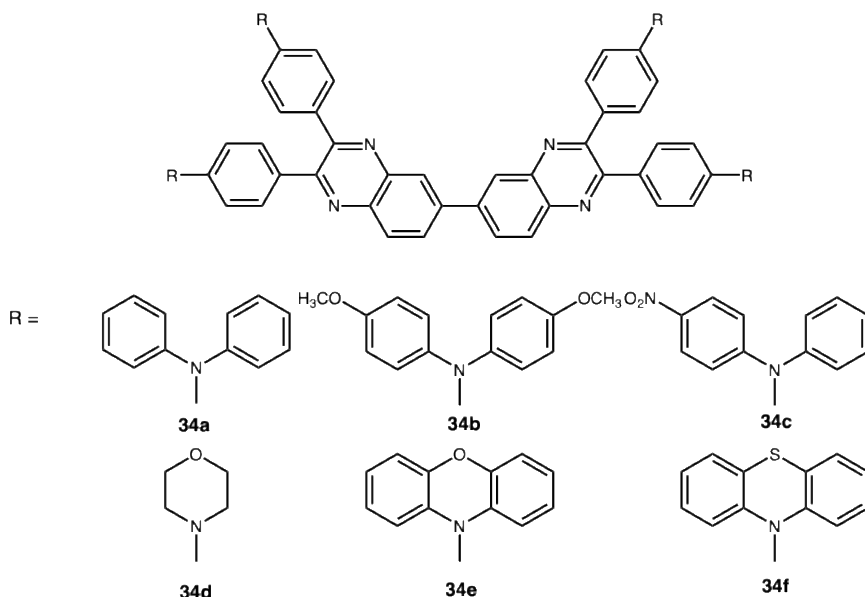
W literaturze występuje niewiele elektroaktywnych związków o strukturze DDA lub DAA. Jednak można przybliżyć właściwości takich związków na przykładzie serii sześciu pochodnych tryfenyloaminy przedstawionych na rysunku 12.



Rysunek 12. Struktury związków organicznych o strukturze D-D-A, na podstawie [75].

Figure 12. Structures of the D-D-A structured organic compounds, based on [75].

Właściwości elektrochemiczne zostały zbadane za pomocą woltamperometrii cyklicznej. Wszystkie związki ulegały jednemu quasi-odwracalnemu procesowi utleniania/redukcji przypisanemu procesowi redox tryfenyloaminy. Związki zawierające elektronodonorowy pierścień tiofenowy wykazywały mniej dodatni potencjał utleniania w porównaniu do ich analogów zawierające pierścień fenyłowy. Pik utleniania był przesunięty w kierunku mniej dodatniego potencjału w zależności od heteroatomu w części akceptorowej - od tlenu, przez siarkę do selenu z powodu zmniejszania się elektroujemności halogenu [75]. Właściwości elektrochemiczne zbadano również dla serii związków donor-akceptor przedstawionych na rysunku 13 [76].



Rysunek 13. Struktury związków donor-akceptor na podstawie. [76]

Figure 13. Structures of the donor-acceptor compounds, based on [76].

Wartości potencjałów utleniania i redukcji oraz obliczona wartość przerwy energetycznej (E_g) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wartości potencjałów utleniania i redukcji oraz wartość przerwy energetycznej dla związków **34a-f**.Table 3. Oxidation and reduction potential values and the energy gap for compounds **34a-f**.

Związek chemiczny	E_{pa} (V)	E_{pc} (V)	$E_{g,ec}$ (eV)
34a	0,63 ; 0,81 ; 1,67 ; 2,06	-1,39	1,67
34b	0,55 ; 1,15 ; 1,87 ; 1,97	-1,31	1,50
34c	0,93 ; 1,12 ; 1,59 ; 1,85	-1,36 ; -1,67	1,92
34d	0,79 ; 1,21 ; 1,56 ; 2,04	-1,36	1,75
34e	0,58 ; 0,76 ; 1,36 ; 2,04	-1,35	1,57
34f	0,56 ; 1,14 ; 1,42 ; 1,97	-1,31	1,55

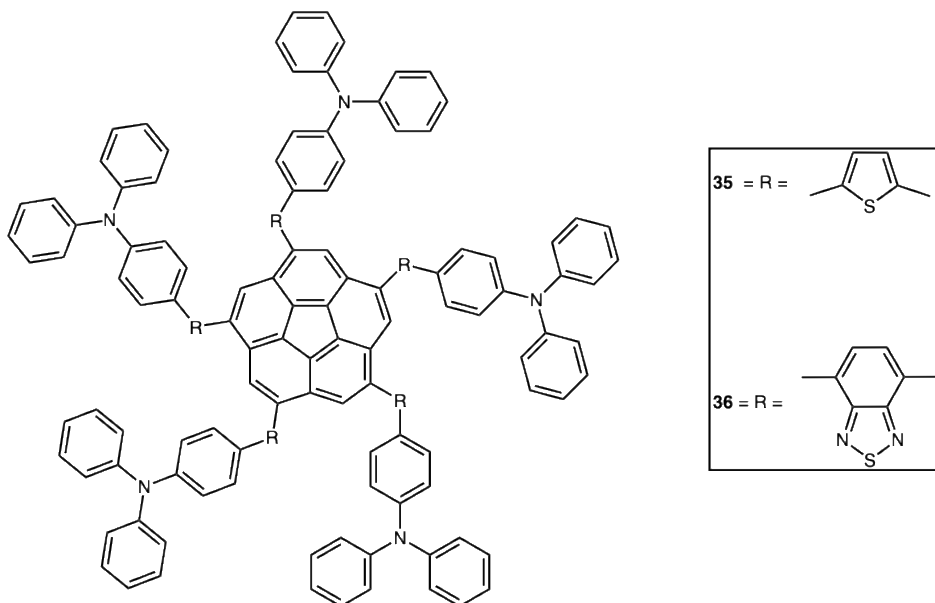
Wszystkie sześć związków charakteryzują się czterema quasi-odwracalnymi pikami utleniania/redukcji w zakresie od +0,55 V do +2,06 V. Stwierdzono, że potencjał utleniania maleje wraz ze wzrostem siły donora (**34b** > **34f** > **34e** > **34a** > **34d** > **34c**). Dla wszystkich badanych barwników zauważono pik redukcji występujący przy około -1,4 V, a dla związku **34c** widać również pik redukcyjny przy -1,67 V odpowiadający redukcji elektroakceptorowej grupy $-NO_2$. Obliczona na podstawie woltamperogramów cyklicznych przerwa energetyczna badanych związków mieściła się w zakresie od 1,5 eV do 1,92 eV. Dosyć niska przerwa

energetyczna barwnika **34b** wynika z wpływu grupy elektronodonorowej $-OCH_3$, natomiast obecność grupy elektronoakceptorowej $-NO_2$ w strukturze związku **34c** skutkuje zwiększenie przerwy energetycznej do 1,92 eV. [76]

4. Właściwości elektrochromowe i elektrofluorochromowe

W poprzednich rozdziałach opisano związki donorowo-akceptorowe zarówno ze względu na ich właściwości optyczne, jak i właściwości elektrochemiczne. Dzięki zastosowaniu związków absorbujących promieniowanie elektromagnetyczne w zakresie widzialnym i jednocześnie będącymi związkami elektroaktywnymi możliwe jest otrzymanie cząsteczek [77] lub polimerów elektrochromowych [78]. Jeżeli dany materiał wykazuje również właściwości fluorescencyjne, można go wykorzystać do konstrukcji urządzeń elektrofluorochromowych [79,80].

Przykładem związków elektrochromowych są sprzężone polimery otrzymane w wyniku elektropolimeryzacji monomerów oparte na korannulenie zawierające aktywną elektrochemicznie grupę tryfenyloaminową połączoną z grupami donorowymi (tiofen) oraz akceptorowymi (benzotiadiazol) (rysunek 14) [81]. Zmiana grupy elektronodonorowej na grupę elektronoakceptorową pozwoliła na efektywne modyfikacje koloru oraz właściwości fluorescencyjnych otrzymanych polimerów.

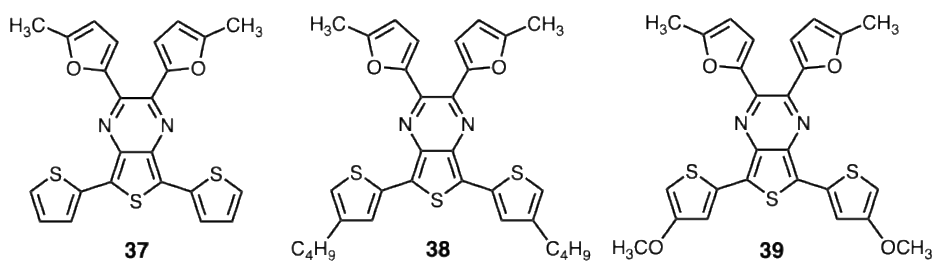


Rysunek 14. Struktura rozgałęzionych cząsteczek D-D-D oraz D-A-D na podstawie [81].

Figure 14. Structure of the branched D-D-D and D-A-D molecules, based on [81].

Oba polimery utworzone ze związków **36** i **35** wykazywały zarówno właściwości elektrochromowe, jak i elektrofluorochromowe. W wyniku pomiarów stwierdzono, że polimer otrzymany w wyniku elektropolimeryzacji **35** (**P-35**) w stanie neutralnym charakteryzuje się maksimum absorpcji przy 360 nm, a po elektrochemicznym utlenieniu związku pojawiły się nowe pasma absorpcji przy 476 nm oraz 750 nm. Polimer **P-36** natomiast wykazywał dwa pasma absorpcji w stanie neutralnym – przy 350 nm i 458 nm. Po utlenieniu te pasma zmniejszyły swoją intensywność i pojawiły się nowe pasma przy 390 nm i 840 nm. Można zatem wywnioskować, że w cząsteczce z jednostkami donorowymi i akceptorowymi występuje dodatkowe pasmo, oraz że w wyniku elektrochemicznego utleniania związku donor-akceptor występuje mocniejsze przesunięcie batochromowe pasma niskoenergetycznego oraz nieco mniejsze pasma wysokoenergetycznego. Dodatkowo stwierdzono, że polimer **P-36** wykazuje odwracalne zmiany fluorescencji z barwy czerwonej na niebieską podczas procesów redox, natomiast w przypadku polimeru **P-35** zmiany te były nieodwracalne.

Wpływ funkcjonalizacji grupy donorowej na właściwości polimeru donorowo-akceptorowego opisano na przykładzie polimerów utworzonych w wyniku elektropolimeryzacji monomerów przedstawionych na rysunku 15 [82].



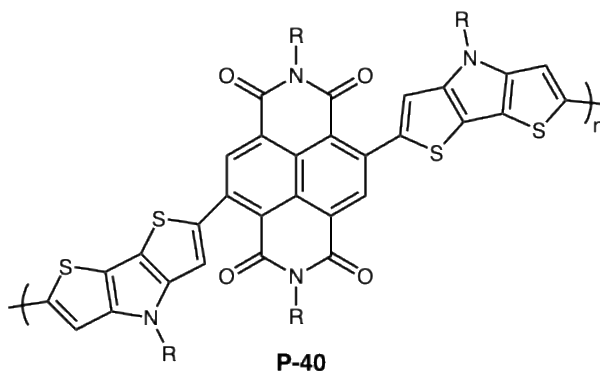
Rysunek 15. Struktury monomerów z tiofenem (**37**), butyltiofenem (**38**), oraz metoksytiofenem (**39**), na podstawie [82].

Figure 15. Structures of the monomers with thiophene (**37**), butylthiophene (**38**), and methoxythiophene (**39**), based on [82].

Butyltiofen i metoksytiofen wykazują silniejsze właściwości donorowe od samego tiofenu, co powoduje, że w przypadku polimeru **P-37** zaobserwowano o 20 nm większe przesunięcie batochromowe w porównaniu do **P-38** i **P-39**. Polimery scharakteryzowano także pod kątem właściwości elektrochromowych i stwierdzono, że polimery **P-37** i **P-38** w stanie neutralnym wykazywały barwę zieloną i niską optyczną przerwę energetyczną. Z kolei polimer **P-39** wykazywał najmniejszą energię przejścia – jedyne 0,74 eV [82].

Istnieją przykłady polimerów, które wskutek reakcji polimeryzacji monomerów o strukturze DAD w rezultacie dają polimery o powtarzających się jednostkach –

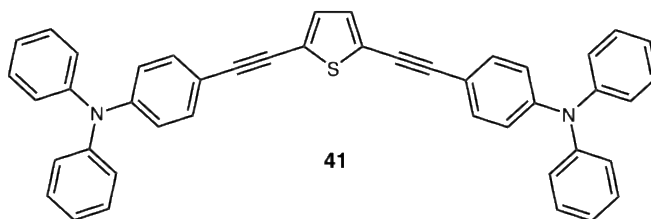
[DDA]-, przykładem polimeru o takiej strukturze jest związek przedstawiony na rysunku 16 [83].



Rysunek 16. Struktura polimeru z akceptorowym rdzeniem diimidu naftalenowego na podstawie [83].
Figure 16. Structure of polymer with a naphthalene diimide acceptor core, based on [83].

Ditenopirol wykazuje absorpcję z maksimum przy 308 nm, natomiast rdzeń diimidu naftalenowego (NDI) wykazuje maksimum absorpcji przy 380 nm. W przypadku polimeru zaobserwowano jedno pasmo absorpcji z maksimum przy 468 nm. Z kolei pasmo przeniesienia ładunku w monomerze występuje przy 689 nm, a w polimerze 885 nm. Te zmiany w zakresach występowania pasm absorpcji wynikają ze zwiększenia sprzężenia połączonego z interakcjami pomiędzy donorem i akceptorem. Przyłożenie potencjału o wartości odpowiadającej tworzeniu się anionów rodnikowych spowodowało zmniejszenie intensywności pasma przeniesienia ładunku i wzrost intensywności pasma z maksimum przy 803 nm. Jednocześnie wysokoenergetyczne pasmo przesuwają się z 468 nm do 458 nm. Przyłożenie potencjału o wartości odpowiadającej tworzeniu się dianionu NDI spowodowało stopniowe zmniejszanie się intensywności tych pasm absorpcji i pojawienie się nowego pasma absorpcji z maksimum przy 745 nm, które następnie przesuwają się aż do 696 nm. Z kolei w wyniku utleniania polimeru do kationu rodnikowego prowadzi do całkowitego zaniku pasma przy 468 nm, oraz do powstania dwóch nowych pasm absorpcji z maksimum przy 570 nm i 1040 nm, podczas gdy pasmo przeniesienia ładunku ulega przesunięciu z 885 nm do ok. 830 nm. Dalsze zwiększanie potencjału prowadzi do utworzenia dikationu, w wyniku czego wszystkie pasma charakterystyczne dla kationu rodnikowego zmniejszają swoją intensywność, a pojawia się nowe pasmo z maksimum przy 675 nm.

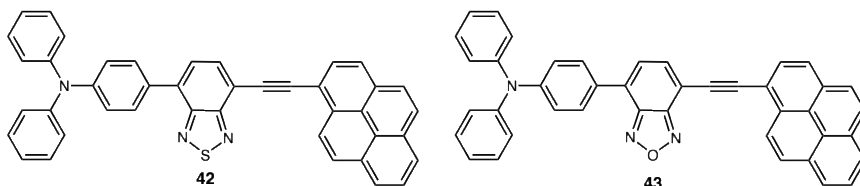
Przykładem związku składającego się z grup donorowych o zbadanych właściwościach elektrofluorochromowych jest cząsteczka na rysunku 17 [84].



Rysunek 17. Przykład związku o strukturze donor-donor-donor wykazujący fluorescencję, na podstawie [84].
Figure 17. Example of a donor-donor-donor structured compound exhibiting fluorescence, based on [84].

Pomiarów emisji promieniowania dla tego związku dokonano po wzbudzeniu promieniowaniem o długości fali 390 nm i stwierdzono, że związek emituje światło barwy niebieskiej z maksimum przy 475 nm. Przeprowadzono również badania spektrofluorochromowe i stwierdzono, że intensywność emisji maleje wraz ze wzrostem przyłożonego potencjału. Po przyłożeniu potencjału o wartości +1,1V przez 30 sekund fluorescencja została wygaszona w 96%, a następnie przywrócona poprzez zastosowanie potencjału -0,1V. Skonstruowano również urządzenie elektrofluorochromowe, którego stabilność zbadano przy przełączaniu pomiędzy 2,5V oraz -1,5V co 20 sekund. Stwierdzono, że po 30 minutach pracy urządzenia intensywność fluorescencji spadła o ponad 84%.

Właściwości elektrofluorochromowe w roztworze zostały również zbadane dla dwóch analogów przedstawionych na rysunku 18 [34]. Związki te różnią się heteroatomem w rdzeniu donorowym cząsteczki.



Rysunek 18. Elektrofluorochromowe związki różniące się heteroatomem w rdzeniu akceptorowym na podstawie [34].

Figure 18. Electrofluorochromic compounds differing in the heteroatom in the acceptor core, based on [34].

W trakcie badań związki wzbudzano promieniowaniem o długości fali odpowiednio 491 nm dla analogu z siarką oraz 472 nm dla analogu tlenowego. Pomiar spektroelektrofluorochemiczny roztworów obu barwników wykazały ich podobne zachowanie. W stanie neutralnym związek z siarką wykazywał emisję przy 680 nm, zmniejszającą się wraz ze zwiększaniem potencjału do 1,0V, a zastosowanie potencjału w zakresie od 1,1V do 1,4V poskutkowało dalszym zmniejszaniem się intensywności fluorescencji i przesunięciem hipsokromowym maksimum emisji o około 50 nm. Zachowanie analogu tlenowego było bardzo podobne, emisja w stanie podstawowym miała maksimum przy 660 nm a po utlenieniu w zakresie do 1,4V

również spowodowało spadek intensywności emisji i hipsochromowe przesunięcie również o około 50 nm. Urządzenie elektrofluorochromowe zostało wykonane tylko dla analogu tlenowego i podczas przełączania potencjału pomiędzy -0,5V a 2,0V co 30 sekund zaobserwowano odwracalność procesu wygaszania przez około 100 cykli redoks.

UWAGI KOŃCOWE

Jedną z najważniejszych zalet organicznych związków elektroaktywnych jest możliwość modyfikacji ich struktury w celu dopasowania jej do oczekiwanych właściwości. Na podstawie analizy danych literaturowych wskazano różne modyfikacje struktury i ich wpływ na właściwości optyczne i elektrochemiczne. Struktura donor-akceptor charakteryzuje się występowaniem w widmie absorpcji pasma przeniesienia ładunku, co odróżnia je od innych związków organicznych absorbujących promieniowanie elektromagnetyczne. Zastosowanie grup o właściwościach bardziej elektronodonorowych względem tej samej grupy elektronoakceptorowej powoduje bathochromowe przesunięcie maksimum absorpcji. Zwiększenie siły akceptora również skutkuje przesunięciem pasma ku czerwieni, tak więc zwiększenie siły oddziaływania donor-akceptor skutkuje przesunięciem w kierunku fal dłuższych. Interesującym zmianom ulegają także właściwości elektrochemiczne. Zwiększenie siły oddziaływania donor-akceptor powoduje zmniejszenie potencjału utleniania związku chemicznego, a podobny efekt można uzyskać przez alkilację grup donorowych. Przy okazji wykazano również, że dla układów donorowo-akceptorowych występuje większe przesunięcie Stokes'a. Polimery donorowo-akceptorowe również mogą wykazywać odmienne właściwości ze względu na różne długości łańcucha polimerowego, a co za tym idzie odmienne długości sprzężeń w łańcuchach. Na przykładzie związków, w których występują połączenia donor-donor lub akceptor-akceptor wykazano, że w nich również występuje zjawisko przeniesienia ładunku, a także że wydłużanie sprzężenia poprzez zastosowanie wiązania podwójnego wzmacnia oddziaływania donorowo-akceptorowe.

PODZIĘKOWANIA

Pragnę serdecznie podziękować Pani Profesor Monice Wałęsie-Chorab za niezwykle cenne uwagi merytoryczne.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S. C. Rasmussen, *The Early History of Polyaniline: Discovery and Origins*, 2017, Vol 1 No 2 (2017)
- [2] F. M. Kelly, L. Meunier, C. Cochrane, and V. Koncar, *Polyaniline: Application as solid state electrochromic in a flexible textile display*, 2013, **34**, 1
- [3] Y. Luo, R. Guo, T. Li, F. Li, Z. Liu, M. Zheng, B. Wang, Z. Yang, H. Luo, and Y. Wan, *Application of Polyaniline for Li-Ion Batteries, Lithium–Sulfur Batteries, and Supercapacitors*, 2019, **12**, 1591
- [4] F. M. Kelly, L. Meunier, C. Cochrane, and V. Koncar, *Polyaniline: Application as solid state electrochromic in a flexible textile display*, 2013, **34**, 1
- [5] M. Prosa, M. Bolognesi, L. Fornasari, G. Grasso, L. Lopez-Sanchez, F. Marabelli, and S. Toffanin, *Nanostructured Organic/Hybrid Materials and Components in Miniaturized Optical and Chemical Sensors*, 2020, **10**, 480
- [6] S. R. Forrest, *The path to ubiquitous and low-cost organic electronic appliances on plastic*, 2004, **428**, 911
- [7] S. Logothetidis, *Flexible organic electronic devices: Materials, process and applications*, 2008, **152**, 96
- [8] C. S. Buga and J. C. Viana, *A Review on Materials and Technologies for Organic Large-Area Electronics*, 2021, **6**, 2001016
- [9] O. Folorunso, P. Olukanmi, and S. Thokozani, *Conductive polymers' electronic structure modification for multifunctional applications*, 2023, **35**, 106308
- [10] S. Fletcher, *The Definition of Electrochromism*, 2015, **19**, 3305
- [11] C.-M. Wu, S. Naseem, M.-H. Chou, J.-H. Wang, and Y.-Q. Jian, *Recent Advances in Tungsten-Oxide-Based Materials and Their Applications*, 2019, **6**, 49
- [12] K. Madasamy, D. Velayutham, V. Suryanarayanan, M. Kathiresan, and K.-C. Ho, *Viologen-based electrochromic materials and devices*, 2019, **7**, 4622
- [13] P. M. S. Monk, *Charge Movement through Electrochromic Thin-Film Tungsten Trioxide*, 1999, **24**, 193
- [14] J. Sun and Z. Liang, *Swift Electrofluorochromism of Donor–Acceptor Conjugated Polytriphenylamines*, 2016, **8**, 18301
- [15] X. Wan, C. Li, M. Zhang, and Y. Chen, *Acceptor–donor–acceptor type molecules for high performance organic photovoltaics – chemistry and mechanism*, 2020, **49**, 2828
- [16] S. Horiuchi, T. Hasegawa, and Y. Tokura, *Molecular Donor–Acceptor Compounds as Prospective Organic Electronics Materials*, 2006, **75**, 051016
- [17] Y. Wang and T. Michinobu, *Benzothiadiazole and its π -extended, heteroannulated derivatives: useful acceptor building blocks for high-performance donor–acceptor polymers in organic electronics*, 2016, **4**, 6200
- [18] R. Kacimi, E. Tanis, A. Azaid, Y. Khaddam, M. Raftani, S. Sarfaraz, L. Bejjit, and M. Bouachrine, *Benzodithiophene-based Acceptor-Donor-Acceptor-type compounds for highly efficient organic photovoltaic cells*, 2023, **830**, 140774
- [19] G. A. Sotzing, C. A. Thomas, J. R. Reynolds, and P. J. Steel, *Low Band Gap Cyanovinylene Polymers Based on Ethylenedioxythiophene*, 1998, **31**, 3750
- [20] C. Deibel, T. Strobel, and V. Dyakonov, *Role of the Charge Transfer State in Organic Donor-Acceptor Solar Cells*, 2010, **22**, 4097
- [21] T. T. Steckler, P. Henriksson, S. Mollinger, A. Lundin, A. Salleo, and M. R. Andersson, *Very Low Band Gap Thiadiazoloquinoxaline Donor–Acceptor Polymers as Multi-tool Conjugated Polymers*, 2014, **136**, 1190
- [22] D. F. Perepichka, M. R. Bryce, A. S. Batsanov, E. J. L. McInnes, J. P. Zhao, and R. D. Farley, *Engineering a Remarkably Low HOMO–LUMO Gap by Covalent Linkage of a Strong π -Donor and a π -Acceptor—Tetrathiafulvalene- σ -Polynitrofluorene Diads: Their Amphoteric Redox Behavior, Electron Transfer and Spectroscopic Properties*, 2002, **8**, 4656
- [23] K. Müllen and W. Pisula, *Donor–Acceptor Polymers*, 2015, **137**, 9503
- [24] S. Holliday, Y. Li, and C. K. Luscombe, *Recent advances in high performance donor-acceptor polymers for organic photovoltaics*, 2017, **70**, 34
- [25] M. İçli, M. Pamuk, F. Algi, A. M. Önal, and A. Cihaner, *Donor–Acceptor Polymer Electrochromes with Tunable Colors and Performance*, 2010, **22**, 4034
- [26] H. Bai, Y. Wang, P. Cheng, Y. Li, D. Zhu, and X. Zhan, *Acceptor–Donor–Acceptor Small Molecules Based on Indacenodithiophene for Efficient Organic Solar Cells*, 2014, **6**, 8426
- [27] S. Zhang, M. U. Ocheje, L. Huang, L. Galuska, Z. Cao, S. Luo, Y.-H. Cheng, D. Ehlberg, R. B. Goodman, D. Zhou, Y. Liu, Y.-C. Chiu, J. D. Azoulay, S. Rondeau-Gagné, and X. Gu, *The Critical Role of Electron-Donating Thiophene Groups on the Mechanical and Thermal Properties of Donor–Acceptor Semiconducting Polymers*, 2019, **5**, 1800899
- [28] C.-L. Pai, C.-L. Liu, W.-C. Chen, and S. A. Jenekhe, *Electronic structure and properties of alternating donor–acceptor conjugated copolymers: 3,4-Ethylenedioxythiophene (EDOT) copolymers and model compounds*, 2006, **47**, 699
- [29] S. Bibi, R. A. Khera, A. Farhat, and J. Iqbal, *Triphenylamine based donor-acceptor-donor type small*

molecules for organic solar cells, 2021, **1198**, 113176

- [30] M. Bélières , V. Sartor , P.-L. Fabre , R. Poteau , G. Bordeaux , and N. Chouini-Lalanne, Simple electron donor molecules based on triphenylamine and carbazole derivatives, 2018, **153**, 275
- [31] J. Merz , M. Dietz , Y. Vonhausen , F. Wöber , A. Friedrich , D. Sieh , I. Krummenacher , H. Braunschweig , M. Moos , M. Holzappel , C. Lambert , and T. B. Marder, Synthesis, Photophysical and Electronic Properties of New Red-to-NIR Emitting Donor–Acceptor Pyrene Derivatives, 2020, **26**, 438
- [32] K. Chen , J. Zhao , X. Li , and G. G. Gurzadyan, Anthracene–Naphthalenediimide Compact Electron Donor/Acceptor Dyads: Electronic Coupling, Electron Transfer, and Intersystem Crossing, 2019, **123**, 2503
- [33] A. Balan , G. Gunbas , A. Durmus , and L. Toppare, Donor–Acceptor Polymer with Benzotriazole Moiety: Enhancing the Electrochromic Properties of the “Donor Unit,” 2008, **20**, 7510
- [34] K. Muras , M. Kubicki , and M. Wałęsa-Chorab, Benzochalcodiazole-based donor-acceptor-donor non-symmetric small molecules as dual-functioning electrochromic and electrofluorochemical materials, 2023, **212**, 111098
- [35] H. Akpınar , A. Balan , D. Baran , E. K. Ünver , and L. Toppare, Donor–acceptor–donor type conjugated polymers for electrochromic applications: benzimidazole as the acceptor unit, 2010, **51**, 6123
- [36] J. Zhang , W. Xu , P. Sheng , G. Zhao , and D. Zhu, Organic Donor–Acceptor Complexes as Novel Organic Semiconductors, 2017, **50**, 1654
- [37] S. Amthor , C. Lambert , S. Dümmler , I. Fischer , and J. Schelter, Excited Mixed-Valence States of Symmetrical Donor–Acceptor–Donor π Systems, 2006, **110**, 5204
- [38] S. Ellinger , K. R. Graham , P. Shi , R. T. Farley , T. T. Steckler , R. N. Brookins , P. Taraneekar , J. Mei , L. A. Padilha , T. R. Ensley , H. Hu , S. Webster , D. J. Hagan , E. W. Van Stryland , K. S. Schanze , and J. R. Reynolds, Donor–Acceptor–Donor-based π -Conjugated Oligomers for Nonlinear Optics and Near-IR Emission, 2011, **23**, 3805
- [39] S. Ullbrich , J. Benduhn , X. Jia , V. C. Nikolis , K. Tvingstedt , F. Piersimoni , S. Roland , Y. Liu , J. Wu , A. Fischer , D. Neher , S. Reineke , D. Spoltore , and K. Vandewal, Emissive and charge-generating donor–acceptor interfaces for organic optoelectronics with low voltage losses, 2019, **18**, 459
- [40] X. Chen , X. Zhang , X. Xiao , Z. Wang , and J. Zhao, Recent Developments on Understanding Charge Transfer in Molecular Electron Donor-Acceptor Systems, 2023, **62**, e202216010
- [41] J. W. Lichtman and J.-A. Conchello, Fluorescence microscopy, 2005, **2**, 910
- [42] S. Yao , H.-Y. Ahn , X. Wang , J. Fu , E. W. Van Stryland , D. J. Hagan , and K. D. Belfield, Donor–Acceptor–Donor Fluorene Derivatives for Two-Photon Fluorescence Lysosomal Imaging, 2010, **75**, 3965
- [43] J. Lu , B. Pattengale , Q. Liu , S. Yang , W. Shi , S. Li , J. Huang , and J. Zhang, Donor–Acceptor Fluorophores for Energy-Transfer-Mediated Photocatalysis, 2018, **140**, 13719
- [44] S. Ming , S. Zhen , K. Lin , L. Zhao , J. Xu , and B. Lu, Thiadiazolo[3,4-*c*]pyridine as an Acceptor toward Fast-Switching Green Donor–Acceptor-Type Electrochromic Polymer with Low Bandgap. 2015, **7**, 11089
- [45] S. V. Rosokha and J. K. Kochi, Fresh Look at Electron-Transfer Mechanisms via the Donor/Acceptor Bindings in the Critical Encounter Complex, 2008, **41**, 641
- [46] C. Chen and C. Fang, Devising Efficient Red-Shifting Strategies for Bioimaging: A Generalizable Donor-Acceptor Fluorophore Prototype, 2020, **15**, 1514
- [47] M. Ahn , M.-J. Kim , D. W. Cho , and K.-R. Wee, Electron Push–Pull Effects on Intramolecular Charge Transfer in Perylene-Based Donor–Acceptor Compounds, 2021, **86**, 403
- [48] C. Liu , W. Hu , H. Jiang , G. Liu , C. C. Han , H. Siringhaus , F. Boué , and D. Wang, Chain Conformation and Aggregation Structure Formation of a High Charge Mobility DPP-Based Donor–Acceptor Conjugated Polymer, 2020, **53**, 8255
- [49] Y. Takeda, Modulating the Photophysical Properties of Twisted Donor–Acceptor–Donor π -Conjugated Molecules: Effect of Heteroatoms, Molecular Conformation, and Molecular Topology, 2024, [acs.accounts.4c00353](https://doi.org/10.1021/acsc.4c00353)
- [50] P. M. Beaujuge , S. Ellinger , and J. R. Reynolds, The donor–acceptor approach allows a black-to-transmissive switching polymeric electrochrome, 2008, **7**, 795
- [51] M. H. Chua , Q. Zhu , T. Tang , K. W. Shah , and J. Xu, Diversity of electron acceptor groups in donor–acceptor type electrochromic conjugated polymers, 2019, **197**, 32
- [52] S. Hellström , T. Cai , O. Inganäs , and M. R. Andersson, Influence of side chains on electrochromic properties of green donor–acceptor–donor polymers, 2011, **56**, 3454
- [53] L. E. Polander , L. Pandey , S. Barlow , S. P. Tiwari , C. Risko , B. Kippelen , J.-L. Brédas , and S. R. Marder, Benzothiadiazole-Dithienopyrrole Donor–Acceptor–Donor and Acceptor–Donor–Acceptor Triads: Synthesis and Optical, Electrochemical, and Charge-Transport Properties, 2011, **115**, 23149
- [54] K. He , S. Chen , Y. Chen , J. Li , P. Sun , X. Lu , Q. Fan , and W. Huang, Water-Soluble Donor–Acceptor–Donor-Based Fluorophore for High-Resolution NIR-II Fluorescence Imaging Applications, 2021, **3**, 3238
- [55] S. Izumi , H. F. Higginbotham , A. Nyga , P. Stachelek , N. Tohnai , P. D. Silva , P. Data , Y. Takeda ,

- and S. Minakata, Thermally Activated Delayed Fluorescent Donor–Acceptor–Donor–Acceptor π -Conjugated Macrocyclic for Organic Light-Emitting Diodes, 2020, **142**, 1482
- [56] Y. Cai, K. Samedov, B. S. Dolinar, H. Albright, Z. Song, C. Zhang, B. Z. Tang, and R. West, AEE-active cyclic tetraphenylsilole derivatives with $\sim 100\%$ solid-state fluorescence quantum efficiency, 2015, **44**, 12970
- [57] I. H. M. Van Stokkum, T. Scherer, A. M. Brouwer, and J. W. Verhoeven, Conformational dynamics of flexibly and semirigidly bridged electron donor-acceptor systems as revealed by spectrotemporal parametrization of fluorescence, 1994, **98**, 852
- [58] G. Sun, Y.-C. Wei, Z. Zhang, J.-A. Lin, Z.-Y. Liu, W. Chen, J. Su, P.-T. Chou, and H. Tian, Diversified Excited-State Relaxation Pathways of Donor–Linker–Acceptor Dyads Controlled by a Bent-to-Planar Motion of the Donor, 2020, **59**, 18611
- [59] J. S. Ward, R. S. Nobuyasu, M. A. Fox, A. S. Batsanov, J. Santos, F. B. Dias, and M. R. Bryce, Bond Rotations and Heteroatom Effects in Donor–Acceptor–Donor Molecules: Implications for Thermally Activated Delayed Fluorescence and Room Temperature Phosphorescence, 2018, **83**, 14431
- [60] K. Funabiki, K. Yamada, Y. Arisawa, A. Watanabe, T. Agou, Y. Kubota, T. Inuzuka, Y. Miwa, T. Udagawa, and S. Kutsumizu, Design, Regioselective Synthesis, and Photophysical Properties of Perfluoronaphthalene-Based Donor–Acceptor–Donor Fluorescent Dyes, 2022, **87**, 11751
- [61] J.-A. Lin, S.-W. Li, Z.-Y. Liu, D.-G. Chen, C.-Y. Huang, Y.-C. Wei, Y.-Y. Chen, Z.-H. Tsai, C.-Y. Lo, W.-Y. Hung, K.-T. Wong, and P.-T. Chou, Bending-Type Electron Donor–Donor–Acceptor Triad: Dual Excited-State Charge-Transfer Coupled Structural Relaxation, 2019, **31**, 5981
- [62] A. Mahmood, M. I. Abdullah, and S. U.-D. Khan, Enhancement of nonlinear optical (NLO) properties of indigo through modification of auxiliary donor, donor and acceptor, 2015, **139**, 425
- [63] X. Che, C. Chung, X. Liu, S. Chou, Y. Liu, K. Wong, and S. R. Forrest, Regioisomeric Effects of Donor–Acceptor–Acceptor' Small-Molecule Donors on the Open Circuit Voltage of Organic Photovoltaics, 2016, **28**, 8248
- [64] Y. Ding, C. Zhang, L. Zhang, Y. Zhou, and G. Yu, Molecular engineering of organic electroactive materials for redox flow batteries, 2018, **47**, 69
- [65] S. Nad, R. Jana, A. Datta, and S. Malik, Fully organic electroactive monomers for electrochromic behaviors having high coloration efficiency and long cycle stability towards flexible Solid-State electrochromic device, 2022, **918**, 116484
- [66] C. Costentin, J. Fortage, and M.-N. Collomb, Electrophotocatalysis: Cyclic Voltammetry as an Analytical Tool, 2020, **11**, 6097
- [67] M. A. Pellitero and F. J. del Campo, Electrochromic sensors: Innovative devices enabled by spectroelectrochemical methods, 2019, **15**, 66
- [68] O. Galangau, I. Fabre-Franche, S. Munteanu, C. Dumas-Verdes, G. Clavier, R. Méallet-Renault, R. B. Pansu, F. Hartl, and F. Miomandre, Electrochromic and electrofluorochemical properties of a new boron dipyrromethene–ferrocene conjugate, 2013, **87**, 809
- [69] M. Sendur, A. Balan, D. Baran, B. Karabay, and L. Toppare, Combination of donor characters in a donor–acceptor–donor (DAD) type polymer containing benzothiadiazole as the acceptor unit, 2010, **11**, 1877
- [70] S. Tarkuc, Y. A. Udum, and L. Toppare, Tuning of the neutral state color of the π -conjugated donor–acceptor–donor type polymer from blue to green via changing the donor strength on the polymer, 2009, **50**, 3458
- [71] A. Kurowska, P. Zassowski, A. S. Kostyuchenko, T. Yu. Zheleznova, K. V. Andryukhova, A. S. Fisjuk, A. Pron, and W. Domagala, Effect of donor to acceptor ratio on electrochemical and spectroscopic properties of oligoalkylthiophene 1,3,4-oxadiazole derivatives, 2017, **19**, 30261
- [72] K. L. Winkel, J. R. Carberry, L. M. Wood, M. Araya, Z. W. Iszard, T. Cantu, B. Martin, X. Li, and J. A. Irvin, Donor–acceptor–donor polymers utilizing pyrimidine-based acceptors, 2014, **83**, 113
- [73] J. Liu, L. Li, R. Xu, K. Zhang, M. Ouyang, W. Li, X. Lv, and C. Zhang, Design, Synthesis, and Properties of Donor–Acceptor–Donor' Asymmetric Structured Electrochromic Polymers Based on Fluorenone as Acceptor Units, 2019, **1**, 1081
- [74] D. Eroglu, E. G. C. Ergun, and A. M. Önal, Cross-exchange of donor units in donor-acceptor-donor type conjugated molecules: Effect of symmetrical and unsymmetrical linkage on the electrochemical and optical properties, 2020, **76**, 131164
- [75] H. Ting, Y. Chen, L. Lin, S. Chou, Y. Liu, H. Lin, and K. Wong, Benzochalcogenodiazole-Based Donor–Acceptor–Acceptor Molecular Donors for Organic Solar Cells, 2014, **7**, 457
- [76] S. S. Mahadik, D. R. Garud, M. K. Ghadiyali, S. Chacko, and R. M. Kamble, 2,2',3,3'-Tetrakis(4-bromophenyl)-6,6'-biquinoxaline based novel Donor–Acceptor–Acceptor–Donor (DAAD) Blue–Orange emitting molecules: Opto-electrochemical, AIE and theoretical investigation, 2022, **252**, 119350
- [77] B. Lim, S.-Y. Han, and Y.-C. Nah, Highly soluble diketopyrrolopyrrole-based donor-acceptor type small molecule for electrochromic applications, 2018, **63**, 23
- [78] Q. Huang, J. Chen, S. Yan, X. Shao, Y. Dong, J. Liu, W. Li, and C. Zhang, New Donor–Acceptor–Donor Conjugated Polymer with Twisted Donor–Acceptor Configuration for High-Capacitance

Electrochromic Supercapacitor Application, 2021, **9**, 13807

[79] Q. Lu , C. Yang , X. Qiao , X. Zhang , W. Cai , Y. Chen , Y. Wang , W. Zhang , X. Lin , H. Niu , and W. Wang, Multifunctional AIE-active polymers containing TPA-TPE moiety for electrochromic, electrofluorochromic and photodetector, 2019, **166**, 340

[80] G. A. Corrente , D. A. González , E. Aktas , A. L. Capodilupo , F. Ruighi , G. Accorsi , D. Imbardelli , C. Rodriguez-Seco , E. Martinez-Ferrero , E. Palomares , and A. Beneduci, Reversible vis-NIR electrochromic/electrofluorochromic switching in dual-functional devices modulated by different benzothiadiazole-arylamine anodic components, 2023, **11**, 17115

[81] J.-J. Huang , H.-A. Lin , C. Chen , P.-W. Tang , and S.-C. Luo, Corannulene-based donor–acceptor-type conjugated polymers with electrochromic properties, 2021, **9**, 7919

[82] Y. Zhang , L. Kong , H. Du , J. Zhao , and Y. Xie, Three novel donor-acceptor type electrochromic polymers containing 2,3-bis(5-methylfuran-2-yl)thieno[3,4-b]pyrazine acceptor and different thiophene donors: Low-band-gap, neutral green-colored, fast-switching materials, 2018, **830–831**, 7

[83] R. Rybakiewicz , E. D. Glowacki , L. Skorka , S. Pluczyk , P. Zassowski , D. H. Apaydin , M. Lapkowski , M. Zagorska , and A. Pron, Low and High Molecular Mass Dithienopyrrole–Naphthalene Bisimide Donor–Acceptor Compounds: Synthesis, Electrochemical and Spectroelectrochemical Behaviour, 2017, **23**, 2839

[84] M. Wałęsa-Chorab , K. Muras , H. L. Filiatrault , and W. G. Skene, Suitability of alkyne donor- π -donor- π -donor scaffolds for electrofluorochromic and electrochromic use, 2022, **10**, 3691

Praca wpłynęła do Redakcji 13 września 2024 r.

Pozostałe artykuły

METODA CURIE

THE CURIE METHOD

**Tomasz Pospieszny^{1,*}, Izabela Nowak²,
Ewelina Wajs-Baryła³**

*¹Zakład Produktów Bioaktywnych, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
tposp@amu.edu.pl

*²Zakład Chemii Stosowanej, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
nowakiza@amu.edu.pl*

*³Wydawnictwo SOPHIA
ul. Relaksowa 28a, 02-796 Warszawa
e-mail: kontakt@wydawnictwosophia.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Metoda Curie

1.1. „La Méthode Curie”

1.2. Polska edycja komiksu „Metoda Curie”

2. Na czym polega Metoda Curie?

2.1. Komora jonizacyjna

2.2. Elektrometr kwadrantowy

2.3. Kwarce piezoelektryczny

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Prof. UAM dr hab. Tomasz Pospieszny urodził się w 1978 roku w Poznaniu. W 2002 roku uzyskał tytuł magistra chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2006 roku uzyskał na tej samej uczelni stopień doktora chemii. W 2016 roku przedstawił rozprawę habilitacyjną z chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Oprócz zainteresowań związanych z chemią produktów naturalnych, chemią środków bakteriobójczych, syntezę organiczną, fizykochemią organiczną, analizą spektroskopową, modelowaniem struktur, interesuje się także historią nauki i udziałem kobiet w nauce. Jest autorem lub współautorem blisko 50 publikacji naukowych oraz 13 książek z zakresu historii nauki w tym biografie Marii Skłodowskiej-Curie, Ireny Joliot-Curie i Lise Meitner.



<https://orcid.org/0000-0001-5071-7016>

Prof. dr hab. Izabela Nowak stopnie naukowe uzyskała na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (UAM): doktora w 1997 r., a doktora habilitowanego w 2006 r. na podstawie nagrodzonej Nagrodą Prezesa RM rozprawy związanej z właściwościami katalitycznymi nanoporowatych materiałów przeznaczonych do procesów utleniania w fazie ciekłej. W roku 2014 otrzymała tytuł profesora. Tworzyła specjalność Chemia Kosmetyczna na kierunku Chemia, a od 2009 roku jest kierownikiem Zakładu Chemii Stosowanej Wydziału Chemii UAM – te nurty badawczo-dydaktyczne przeplatają się w ostatnich latach jej kariery zawodowej. Przebywała wielokrotnie na stażach naukowych (m.in. UK, USA, Francja), otrzymała wiele stypendiów (m.in. Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, Fundacji Fulbrighta, czy Kościuszkowskiej), jest laureatką wielu nagród: m.in. nagrody ACS/IUPAC „Distinguished Women in Chemistry”, otrzymała wiele wyróżnień i medali (Krzyż Kawalerski Orderu Odrodzenia Polski, Komisji Edukacji Narodowej). Od roku 2019 pełni funkcję Prezesa ZG Polskiego Towarzystwa Chemicznego.



<https://orcid.org/0000-0002-1113-9011>

Mgr Ewelina Wajs-Baryła jest absolwentką Wydziału Nauk Społecznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, historykiem-archiwistą oraz socjologiem reklamy i komunikacji społecznej. Założyła i prowadzi Wydawnictwo Sophia. Wspólnie z Tomaszem Pospieszny współtworzy program edukacyjny Piękniejsza Strona Nauki. Jest redaktorem naczelnym „Biuletynu Polskiego Towarzystwa Chemicznego”.



<https://orcid.org/0009-0007-7926-0014>

ABSTRACT

The article presents the history and significance of the Curie method, used by Marie and Pierre Curie to measure radioactivity, with attention to the role of instruments such as the ionization chamber, electrometer, and piezoelectric quartz. It discusses the challenges of popularizing knowledge about these complex devices and the contribution of the digital comic „The Curie Method” in making these concepts more accessible and understandable. The project, completed in 2019, supports education at both museum and international levels, with publications in French, and English, and from 2024, also in Polish.

Keywords: Curie method, radioactivity, ionization chamber, electroscope, piezoquartz
Słowa kluczowe: metoda Curie, radioaktywność, komora jonizacji, elektroskop, piezokwarc

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ESPCI	– Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la ville de Paris
CEA	– Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
LAL	– Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire
CERN	– Organisation Européenne pour la Recherche Nucléaire

WPROWADZENIE

W 1998 roku, w stulecie odkrycia polonu i radu, powstał pomysł, aby dzięki notatkom i urządzeniom laboratoryjnym przechowywanym w paryskim Musée Curie dowiedzieć się więcej o pomiarowych metodach pracy Marii i Piotra Curie, a także ponownie uruchomić oryginalną aparaturę. Jednak dopiero w początkach XXI wieku udało się w warsztatach Ecole Supérieure de Physique et Chimie Industrielles de la ville de Paris (ESPCI) – tej samej, w której małżonkowie Curie dokonali swoich odkryć, wykonać dokładne kopie urządzeń, z jakich korzystali Maria i Piotr. W 2005 roku z okazji Międzynarodowego Roku Fizyki, dzięki dotacji Regionalnego Wydziału Kultury i Regionalnego Przedstawicielstwa ds. Badań i Technologii, udało się skompletować i uruchomić zestaw aparaturowy „metody Curie” w paryskim Musée Curie.

1. METODA CURIE

1.1. „La Méthode Curie”

Musée Curie regularnie organizuje wydarzenia, podczas których prezentowana jest historia konstrukcji aparatów wynalezionych przez braci Curie i prezentowane jest ich działanie. Pokazy te cieszą się dużym powodzeniem wśród publiczności, ale bez naukowego wprowadzenia metoda Curie pozostaje niezrozumiała dla większości odwiedzających. Wykorzystanie przez muzeum fotografii i rysunków z epoki w celu umieszczenia instrumentów w konkretnym kontekście, a także produkcja licznych filmów i opisów wyjaśniających ich działanie, nie wystarcza, aby odwiedzający muzeum mogli zrozumieć ich działanie. Biorąc pod uwagę złożoność instrumentów naukowych i niewidoczność mierzonych promieni niezwykle trudno jest wyjaśnić zjawisko radioaktywności, jego badanie czy pomiar intensywności.

Trudności te dały początek powstawania cyfrowego projektu komiksu dotyczącego metody Curie. Jego głównym celem jest pokazanie historii i sposobu działania aparatury wykorzystanej przez małżonków Curie do pomiaru radioaktywności. Narzędzie cyfrowe pozwala poszerzyć stopień zrozumienia procesu badawczego na miejscu w muzeum, sprawiając, że odwiedzający rozumieją prezentowane zjawiska. Daje także możliwość wyjścia poza mury muzeum i dotarcia do szerszej publiczności, praktycznie na całym świecie. Projekt udało się sfinalizować w 2019 roku dzięki wsparciu finansowemu Direction Régionale des Affaires Culturelles de la région Île-de-France. Komiks powstał w językach francuskim i angielskim.

Pomysłodawczynią przedstawienia metody Curie w postaci graficznej była dr Camilla Maiani (Rys. 1) – fizyczką, która doktoryzowała się na Uniwersytecie La

Sapienza w Rzymie, a następnie pracowała we Francuskim Komitecie ds. Energii Atomowej (CEA) i w Laboratoire de l'Accélérateur Linéaire (LAL) Uniwersytetu w Orsay. Pracowała także przy eksperymencie ATLAS w laboratoriach CERN w Genewie. Po uzyskaniu tytułu magistra historii i dziedzictwa naukowego na Uniwersytecie Paris Cité w 2017 roku objęła stanowisko kierownika ds. promocji nauki w Musée Curie w Paryżu, gdzie opracowuje szczegółowe treści dotyczące zbiorów i archiwów muzeum. Napisała również, we współpracy z Nathalie Huchette, ilustrowaną książkę o odkryciu polonu i radu pod tytułem *The radium saga* [2].



Rysunek 1. Dr Camilla Maiani, pomysłodawczyni komiksu cyfrowego „Metoda Curie”. Fot. Uriel Chantraine/Musée Curie

Figure 1. Dr Camilla Maiani, the originator of the ‘Curie Method’ digital comic. Photo Uriel Chantraine/Musée Curie

Oprócz dr Camilli Maiani w zespole autorskim znaleźli się: Marion Augustin – specjalistka w dziedzinie popularyzacji kultury, autorka i redaktorka treści dla innowacyjnych produkcji audiowizualnych i publikacji; Guillaume Reynard – ilustrator tworzący książki dla dzieci i powieści graficzne dla licznych instytucji oraz Emmanuela Rouilliera – pracujący dla Atelier Mosquito, gdzie prowadzi badania nad projektowaniem nowych narzędzi cyfrowych w celu tworzenia nowych form popularyzacji kultury i nauki. Jak wyjaśniała w 2019 roku dr Maiani:

Zależało nam, aby przedstawić nie tylko postaci czołowych naukowców związanych z odkryciem radioaktywności, ale przede wszystkim pokazać aparaturę badawczą i sposób, w jaki została użyta. Forma komiksu wydała nam się najbardziej

odpowiednia do tego celu i umożliwiła dotarcie do szerokiego grona odbiorców, także tych najmłodszych [...].

Styl graficzny i rodzaj kreski stosowany przez rysownika Guillaume Reynarda bardzo dobrze oddaje realny wygląd wnętrz laboratoryjnych, jest także nieco nostalgiczny przez co znakomicie się wpisuje w charakter Musée Curie.

Moim ulubionym fragmentem „Metody Curie” jest przemiana muzeum za pomocą magicznej spirali w park gigantycznych aparatów laboratoryjnych, których wnętrza bohaterowie komiksu mogą poznawać od środka – jak maszyny w fabryce – aby jeszcze lepiej móc rozumieć metody pracy Marii i Piotra Curie. Ten fragment przenosi nas sprzed ekranu komputera do środka odkrycia [1] (Rys. 2).



(a)



(b)

Rysunek 2. Laboratorium Marii Skłodowskiej-Curie w Instytucie Radowym w Paryżu: (a) rysunek z komiksu, © Guillaume Reynard; (b) wnętrze oryginalne, Fot. E. Wajs-Baryła

Figure 2. Marie Skłodowska-Curie's laboratory at the Radium Institute in Paris: (a) comic book drawing, © Guillaume Reynard; (b) original interior, Photo by E. Wajs-Była

Historia odkrycia radu i polonu jest dobrą ilustracją metody pokazującej w jaki sposób badania naukowe są prowadzone do dziś, gdzie główne odkrycia zależą nie tylko od intuicji naukowej, ale także od stopnia opanowania aparatury badawczej i technologii. Forma cyfrowego komiksu ułatwia nie związanym na co dzień z nauką widzom odkrycie, jak działa szereg skomplikowanych urządzeń naukowych. Całość została przedstawiona w nieco zabawny, ale niezwykle przejrzysty sposób. Dla wszystkich zainteresowanych, którzy chcieliby dowiedzieć się więcej, „Metoda Curie” została uzupełniona i poszerzona o dodatkowe treści i opisy: można natychmiast uzyskać wgląd w wybrane archiwalia ze zbiorów Musée Curie i przeczytać szczegółowe teksty opracowane przez specjalistów z paryskiego muzeum Noblistki.

1.2. Polska edycja komiksu „Metoda Curie”

Inicjatorami polskiej edycji komiksu są prof. UAM dr hab. Tomasz Pospieszny i mgr Ewelina Wajs-Baryła. Zespół redakcyjny polskiej edycji komiksu stworzyli: prof. dr hab. Izabela Nowak – chemik, a także Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chemicznego, kierująca Zakładem Chemii Stosowanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; prof. UAM dr hab. Tomasz Pospieszny – pracujący w Zakładzie Produktów Bioaktywnych UAM, zajmujący się historią nauki i wpływem kobiet na rozwój nauk ścisłych, a także biograf Marii Skłodowskiej-Curie, Ireny Joliot-Curie, Lise Meitner i Marii Goeppert-Mayer oraz Ewelina Wajs-Baryła – historyk-archiwista i socjolog reklamy, założycielka Wydawnictwa Sophia, a także Agata Tomaszewska – tłumaczka przysięgła języka francuskiego, tłumaczka m.in. „Dziennika żałobnego Marii Skłodowskiej-Curie”. Wydawcą polskiej edycji komiksu jest Polskie Towarzystwo Chemiczne.

Prace nad polską wersją „Metody Curie” rozpoczęły się w maju 2023 roku i obejmowały kilka etapów:

- (1) Pierwszym z nich było tłumaczenie treści z języka francuskiego na język polski;
- (2) Następnie tekst polski, w porozumieniu z dr Camillą Maiani, skonsultowali pod kątem naukowym prof. Izabela Nowak i prof. Tomasz Pospieszny;
- (3) Trzecim najbardziej czasochłonnym, etapem pracy było wprowadzenie korekty językowej do rysunków Guillaume Reynarda. Wszystkie teksty wpisywane były przez rysownika odręcznie. Proces ten wymagał wielu konsultacji i korekt polsko-francusko-angielskich, w których brał udział cały połączony francusko-polski zespół autorski;

- (4) Ostatnim etapem było uruchomienie przez Emmanuela Rouilliera polskiej wersji cyfrowej komiksu.

Premiera polskiej edycji „Metody Curie” miała miejsce 15 września 2024 roku w trakcie 66. Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Poznaniu. Premierze towarzyszyła wizyta studyjna przedstawicieli Musée Curie w Paryżu: dyrektora Renauda Huynh, dr Camillii Maiani oraz Aurelie Lemoine – odpowiedzialnej za zbiory i archiwum paryskiego muzeum.

Premiera komiksu cyfrowego w języku polskim zbiegła się w czasie z uroczystym podpisaniem porozumienia o współpracy między Polskim Towarzystwem Chemicznym i Musée Curie.

2. NA CZYM POLEGA METODA CURIE?

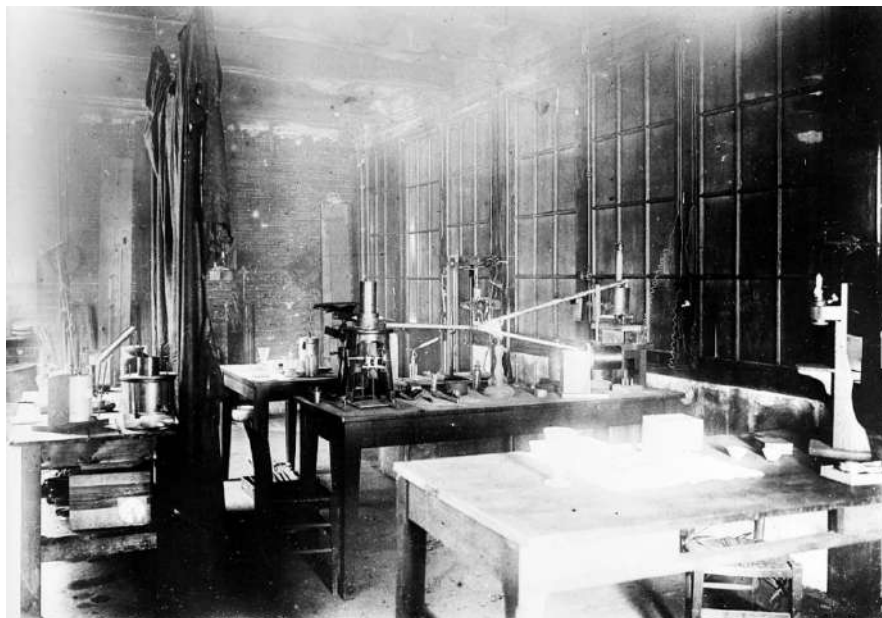
Antoine Henri Becquerel odkrył promieniowanie uranowe w 1896 roku i pierwotnie stosował pomiar polegający na naświetlaniu promieniowaniem kliszy fotograficznej. Metoda ta była niewystarczająca, ponieważ w żaden sposób nie wyjaśniała natężenia promieniowania. Promieniowanie emitowane przez substancje radioaktywne takie jak uran, tor, rad czy polon jonizuje powietrze, które staje się w ten sposób przewodnikiem elektryczności, Maria Skłodowska-Curie zastosowała metodę opracowaną przez Jakuba i Piotra Curie. Polegała ona na pomiarze liczby wytwarzanych ładunków elektrycznych, która jest proporcjonalna do emisji radioaktywnej próbki. Co istotne, natężenie promieniowania emitowanego przez radiopierwiastki było oznaczane za pomocą komory jonizacyjnej, elektrometru oraz kwarcu piezoelektrycznego (opisanych szczegółowo w rozdziałach 2.1–2.3). W *Autobiografii* Madame Curie wspomina o doniosłości pracy Jakuba i Piotra Curie:

Z badań tych – zarówno teoretycznych jak i eksperymentalnych – bracia Curie wyciągnęli odrazu [3] jako praktyczny rezultat – nowy przyrząd: Kwarc piezoelektryczny, który służy do obliczania absolutnej wartości małych naboii elektrycznych, jak również prądów o słabem natężeniu. Aparat ten oddał w następstwie znaczne usługi w badaniach nad Promieniotwórczością (Rys. 3).

W trakcie badań nad piezoelektrycznością braci Curie musieli posługiwać się metodami elektrometrycznymi. Nie mogąc używać zwykłego elektrometru kwadrantowego znanego w owym czasie, stworzyli nowy typ tego przyrządu – lepiej przystosowany do potrzeb ich pracy. Typ ten następnie wszedł w użycie we Francji pod nazwą – elektrometru Curie [4].

Warto dodać, że bracia Curie badali zjawisko piroelektryczne, które można zaobserwować w kryształach turmalinu oraz kwarcu. Obserwując zmiany naładowania ścianek kryształu ładunkami elektrycznymi pod wpływem zmiany

temperatury, a także istotnymi badaniami związanymi z symetrią kryształów, odkryli zjawisko piezoelektryczności [5].



Rysunek 3. Laboratorium państwa Curie w szopie na podwórzu Szkoły Fizyki i Chemii Przemysłowej przy ul. Lhomond 42, 1898. W centrum fotografii zestaw aparaturowy stosowany przez małżonków Curie do pomiaru radioaktywności. La bibliothèque numérique du Cirad en agronomie tropicale. Domena publiczna

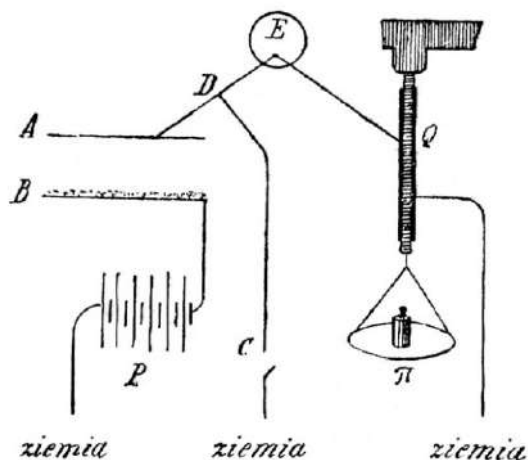
Figure 3. Curie's laboratory in a shed in the courtyard of the School of Industrial Physics and Chemistry at 42 Lhomond Street, 1898. In the center of the photo is a set of instruments used by the Curies to measure radioactivity. La bibliothèque numérique du Cirad en agronomie tropicale. Public domain

Z kolei w swojej rozprawie doktorskiej opublikowanej w języku polskim w 1904 roku opisała w jaki sposób dokonywała pomiarów radioaktywności:

Mierzenie natężenia promieniowania. Metoda używana w tym celu polega na mierzeniu przewodnictwa, nabytego przez powietrze pod wpływem ciał promieniotwórczych; metoda, o której mowa, posiada tę zaletę, że jest pośpieszna i dostarcza liczb odpowiednich do porównywania między sobą. Przyrząd, używany przeze mnie w tym celu, składa się głównie z kondensatora o dwu talerzach AB (Rys. 4). Substancja czynna, drobno sproszkowana, jest umieszczona na talerzu B; nadaje ona własność przewodzenia warstwie powietrza pomiędzy talerzami. Chcąc zmierzyć przewodnictwo, doprowadzamy talerz B do wysokiego potencjału, łącząc go z jednym z biegunów baterii małych akumulatorów P, której biegun drugi jest połączony z ziemią, zatem pomiędzy temi talerzami wytwarza się prąd elektryczny.

Potencjał talerza *A* jest wskazywany przez elektrometr *E*. Jeżeli zerwiemy połączenie z ziemią w punkcie *C*, talerz *A* ładuje się, a ładunek jego odchyła elektrometr. Szybkość tego odchylenia jest proporcjonalna do siły prądu i może służyć do jej mierzenia.

Lepiej jednak dokonywać tego pomiaru, kompensując ładunek talerza *A* tak, żeby elektrometr pozostawał na punkcie zero. Ładunki, o które tu idzie, są nadzwyczaj słabe; mogą one być kompensowane zapomocą kwarcu piezoelektrycznego *Q*, którego jedno uzbrojenie jest złączone z talerzem *A*, drugie zaś – z ziemią. Błazkę kwarcową poddajemy wyciąganiu, którego wielkość jest znana i oznaczona przez ciężarkę, umieszczane na talerzyku π ; obciążenia dokonywa się stopniowo, a następstwem tego jest stopniowe wytworzenie pewnej znanej ilości elektryczności w ciągu czasu, który mierzymy. Czynność tę możemy regulować w taki sposób^(*), żeby ilość elektryczności przechodząca przez kondensator i ilość elektryczności ze znakiem przeciwnym, dostarczana przez kwarc, równoważyły się między sobą w każdej chwili. Można także mierzyć w wartościach bezwzględnych ilość elektryczności, przechodzącą w pewnym czasie przez kondensator, to jest mierzyć siłę prądu. Pomiaru są tu niezależne od czułości elektrometru.



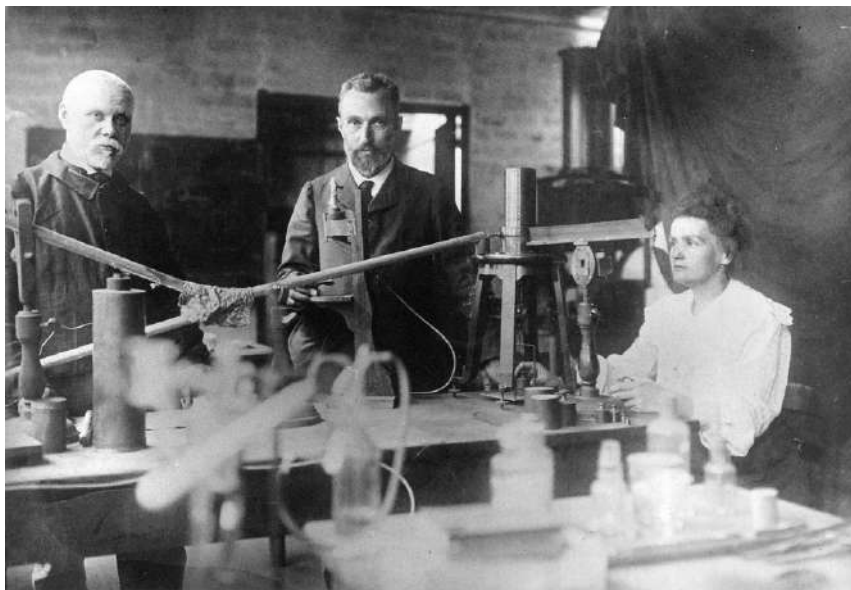
Rysunek 4. Schemat pomiaru natężenia promieniowania *metodą Curie*, przedstawiony w pracy doktorskiej Marii Skłodowskiej-Curie. Objasnienia skrótów w tekście. Domena publiczna

Figure 4. Diagram of the measurement of radiant intensity by the *Curie method*, as presented in Marie Skłodowska-Curie's doctoral thesis. Explanations of abbreviations in the text. Public domain

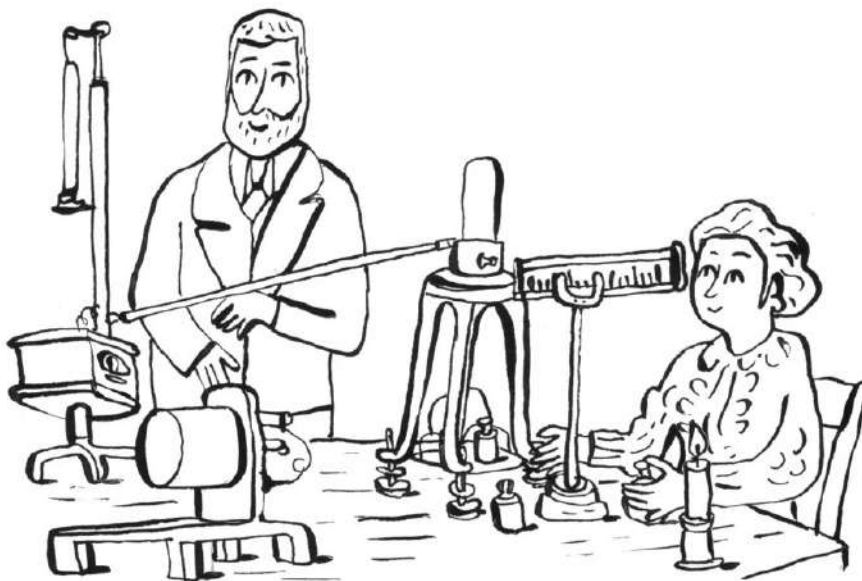
Wykonując szereg pomiarów tego rodzaju, przekonywamy się, że radioaktywność jest zjawiskiem, które można mierzyć z pewną dokładnością. Mało zmienia się ona z temperaturą, a wahania w stanie ciepła środowiska otaczającego prawie nie wywierają na nią wpływu; stopień oświetlenia substancji czynnej nie ma żadnego znaczenia. Natężenie prądu, przepływającego przez kondensator, wzrasta

razem z powierzchnią talerzy. Dla danego przyrządu i danej substancji prąd wzrasta odpowiednio do różnicy potencjału na dwu talerzach, od ciśnienia gazu napędlającego kondensator i do odległości talerzy (pod warunkiem, żeby ta odległość nie była zbyt wielka w stosunku do średnicy). W każdym razie, wobec dużych różnic potencjału prąd dąży do pewnej wartości granicznej, która, praktycznie biorąc, jest wartością stałą. Nazywamy prądem nasyconym, albo prądem granicznym. Tak samo wobec pewnej, dostatecznie wielkiej odległości między talerzami kondensatora prąd nie zmienia się wcale z dalszemi zmianami tej odległości. Prąd otrzymany w powyższych warunkach, z dodatkiem, że kondensator pozostaje w powietrzu pod ciśnieniem atmosferycznym, był w doświadczeniach moich używany do mierzenia promieniotwórczości.

(*) Łatwo osiągnąć ten rezultat, trzymając ciężarek w ręce i pozwalając mu obciążać talerzyk π stopniowo w taki sposób, żeby wskazówka elektrometru pozostawała ciągle na zerze. Nabrawszy nieco wprawy, dochodzi się do bardzo pewnego kierowania ruchem ręki, niezbędnym do pomyślnego wykonania tej czynności. Ta metoda pomiaru prądów słabych została opisana przez p. J. Curie w jego dysertacji [6] (Rys. 5 i 6).



Rysunek 5. Asystent Petit, Piotr i Maria Curie w trakcie pomiaru radioaktywności. Domena publiczna
Figure 5. Assistant Petit, Pierre and Marie Curie during a radioactivity measurement. Public domain



Rysunek 6. Maria i Piotr Curie w trakcie pomiaru radioaktywności. © Guillaume Reynard
Figure 6. Marie and Pierre Curie during the measurement of radioactivity. © Guillaume Reynard

Warto ponownie oddać głos Uczzonej, która po latach w *Autobiografii* przywoływała wspomnienia z okresu badań nad radioaktywnością (Rys. 7). Pisała:

Uwagę moją pociągnęło ciekawe zjawisko, zaobserwowane w roku 1896 przez Henrie'ego Becquerel'a. Odkrycie promieni Roentgena podniecało wówczas umysły, i kilku fizyków badało, czy ciała – fluoryzujące pod wpływem światła – nie wysyłają podobnych promieni. Henryk Becquerel badał w tym względzie sole uranowe – i, jak się to czasem zdarza, znalazł zjawisko odmienne od tego, którego szukał: mianowicie – samorzutne wytwarzanie się w solach uranu promieni specjalnego rodzaju. Było to odkrycie promieniotwórczości.

Oto naczem polega zjawisko, odkryte przez Becquerel'a. Związek uranu, umieszczony na kliszy fotograficznej, owiniętej w czarny papier, działa na nią podobnie, jak mogłoby działać światło. Jest to wynikiem działania promieni uranowych, przenikających papier.

Te same promienie mogą – jak promienie X, spowodować wyladowanie się elektroskopu, udzielając przewodnictwa otaczającemu powietrzu.

Henryk Becquerel sprawdził, że własności te są niezależne od poprzedniej izolacji – że występują również, gdy związek uranu pozostaje przez kilka miesięcy w ciemności. Należało więc zbadać pochodzenie energii, co prawda, bardzo nieznacznej, która w formie promieni wydziela się stale ze związków uranu.

Zbadanie tego zjawiska wydało mi się niezwykle pociągającym, tembardziej, że kwestja była zupełnie nowa i nie posiadała jeszcze żadnej biblijografji. Postanowiłam zająć się opracowaniem tego tematu.



Rysunek 7. Maria Skłodowska-Curie w trakcie pomiaru radioaktywności, 1904. Musée Curie
Figure 7. Marie Skłodowska-Curie during a radioactivity measurement, 1904. Musée Curie

Trzeba było znaleźć miejsce dla prowadzenia doświadczeń, Piotr Curie otrzymał od dyrektora Szkoły pozwolenie użycia w tym celu oszklonej pracowni, na parterze, służącej za skład maszyn.

Aby rozszerzyć wyniki, otrzymane przez Becquerel'a, koniecznem było zastosowanie dokładnej metody ilościowej. Zjawiskiem, najlepiej nadającym się do obliczeń – było przewodnictwo, udzielane powietrzu przez promienie uranu. Zjawisko to nazywa się jonizacją i występuje również przy promieniach X. Ostatnie badania, przeprowadzone wówczas w tej dziedzinie określiły jego główne zasady.

Dla mierzenia słabych prądów, które można przepuszczać przez powietrze zjonizowane za pomocą promieni uranu, miałam do rozporządzenia znakomitą metodę, zbadaną i używaną przez Piotra i Jakóba Curie, polegającą na skompensowaniu za pomocą czulego elektrometru naboju elektrycznego, przenoszo-

nego przez prąd, – nabojem, którego może dostarczyć kwarc piezoelektryczny. Instalacja składała się zatem z elektrometru Curie, z kwarcu piezoelektrycznego i z kamery jonizacyjnej. Ta ostatnia była utworzona przez płaski kondensator, którego górny krążek był połączony z elektrometrem, podczas, gdy dolny, naładowany do znanego potencjału, pokryty był cienką warstwą badanej materji. Wilgotny i zastawiony rzeczami lokal, w którym wypadło nam umieścić tę instalację elektrometryczną, był dla niej bardzo nieodpowiedni.

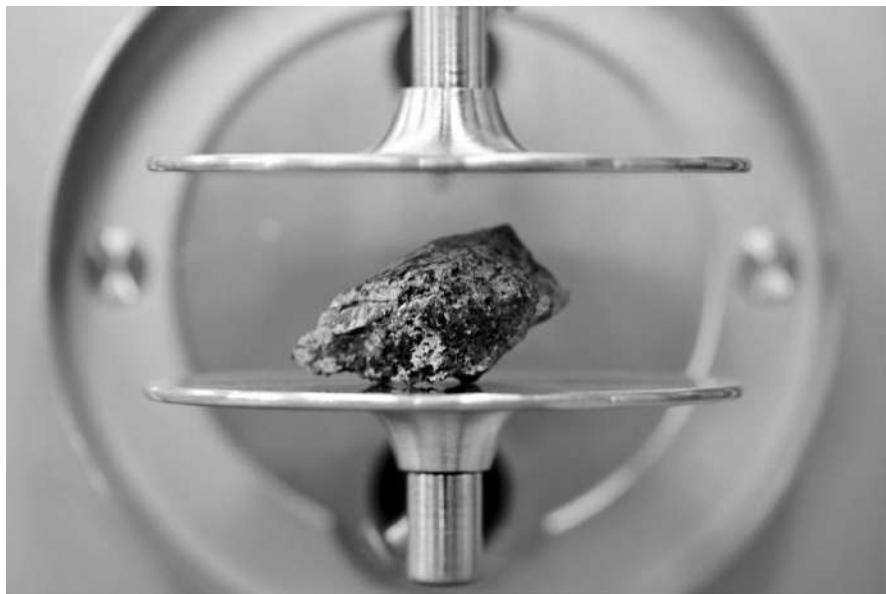
Doświadczenia moje wykazały, że promieniowanie związków uranu może być dokładnie mierzone w określonych warunkach – i że jest ono własnością atomową pierwiastku uranu; jego natężenie jest proporcjonalne do ilości uranu, zawartej w rudzie i nie zależy ani od stanu chemicznego połączenia, ani od warunków zewnętrznych, jak naświetlenie lub temperatura.

Zaczęłam wówczas poszukiwać, czy istnieją inne pierwiastki, obdarzone tą samą właściwością. W tym celu badałam wszystkie znane podówczas pierwiastki, bądź w to w stanie czystym, bądź w rudach. Okazało się, że z pomiędzy tych ciał – związki toru wydają promienie podobne do uranowych. Promieniowanie toru ma natężenie tego samego porządku wielkości, co i promieniowanie uranu, i stanowi również atomową własność pierwiastka.

Trzeba było znaleźć termin, któryby określał nową własność materji, przejawiającą się w pierwiastkach toru i uranu. Zaproponowałam nazwę promieniotwórczość (radioaktywność), która została ogólnie przyjętą. Pierwiastki promieniotwórcze noszą miano – radiopierwiastków (radioelementy) [7].

2.1. Komora jonizacyjna

Powietrze składa się z elektrycznie obojętnych atomów, a te z kolei z ujemnie naładowanych elektronów i dodatniego jądra. Promieniowanie jonizujące wybija elektrony z powłok elektronowych atomów cząsteczek azotu i tlenu w powietrzu, w wyniku czego powstają jony obdarzone ładunkiem elektrycznym. Próbkę materiału radioaktywnego umieszcza się w komorze jonizacyjnej utworzonej z dwóch równolegle położonych płytek metalicznych podłączonych do akumulatora lub generatora elektrycznego (Rys. 8). Komora jest zamknięta pokrywą, przez co gaz i ładunki elektryczne nie wydostają się na zewnątrz. Elektrony, wybijane z atomów cząsteczek azotu i tlenu w powietrzu, przesuwają się do płytki dodatniej, tworząc tym samym prąd elektryczny w komorze.

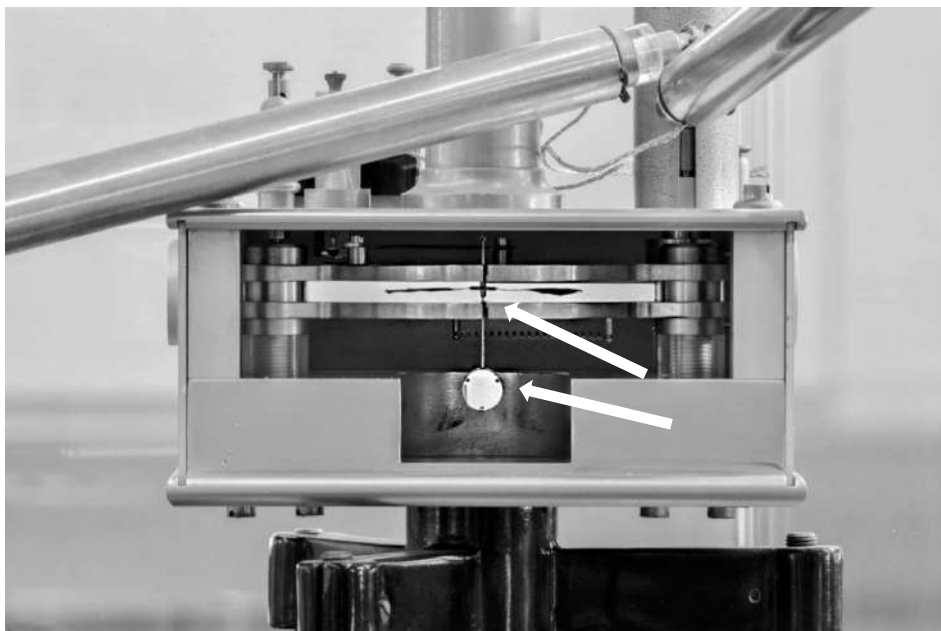


Rysunek 8. Komora jonizacyjna na wystawie w Musée Curie w gablocie pomiarów radioaktywności. Pokrywa jest zdjęta, aby pokazać wnętrze komory, a radioaktywna ruda jest umieszczona między dwiema płytkami. Fot. Uriel Chantraine / Musée Curie.

Figure 8. Ionization chamber displayed at the Curie Museum in a showcase devoted to radioactivity measurement. The cover has been removed to reveal the chamber's interior and a piece of radioactive ore has been placed between the two plates. Photo Uriel Chantraine / Musée Curie.

2.2. Elektrometr kwadrantowy

Wytworzone ładunki elektryczne przez materiał radioaktywny przemieszczają się w kierunku elektrometru kwadrantowego, gdzie następuje pomiar natężenia ładunku. Elektrometr składa się z ośmiu ćwiartek, między którymi zawieszona jest ruchoma elektroda lub igła, do której przymocowane jest niewielkie lustro (Rys. 9). Elektrony płynąc z komory jonizacyjnej do elektrometru wywołują delikatny obrót igły w polu elektrycznym. Im więcej jest elektronów, tym szybciej obraca się igła. Podczas jej obrotu porusza się też lustro. Ruch lusterka, podobnie jak ruch igły, jest proporcjonalny do liczby elektronów wytwarzanych w komorze jonizacyjnej.



Rysunek 9. Szczegóły wnętrza elektrometru kwadrantowego na wystawie w paryskim muzeum. Śmigielko (w kształcie spirali) i lusterko zaznaczono strzałkami. Fot. Uriel Chantraine / Musée Curie.

Figure 9. Close-up of the inside of a quadrant electrometer on display at the Curie Museum. The propeller-shaped component and mirror marked with arrows. Photo Uriel Chantraine / Musée Curie.

2.3. Kwarc piezoelektryczny

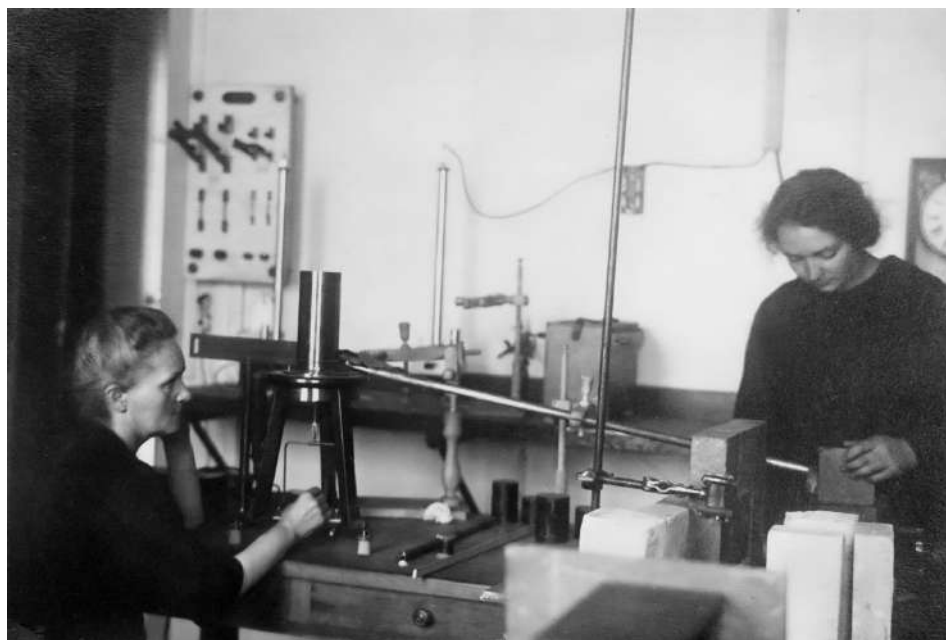
W 1880 roku bracia Curie odkryli, że pewne kryształy po rozszerzeniu lub ściśnięciu, tak jak na przykład w przypadku kwarcu, wytwarzają niewielkie ładunki elektryczne. Małżonkowie Curie umieścili kwarc o znanym ładunku w elektrometrze, a następnie porównali go z ładunkiem wytwarzanym przez próbkę radioaktywną, którą chcieli zmierzyć. Pomiar ten pozwolił im uzyskać dokładne pomiary, nawet jeśli prąd był bardzo słaby – rzędu 10^{-13} amperów.



Rysunek 10. Kwarc piezoelektryczny z 1904 roku należący do laboratorium Curie. Został odrestaurowany w 2005 roku i jest obecnie wystawiany w paryskim muzeum. Fot. Uriel Chantraine / Musée Curie.

Figure 10. A piezoelectric quartz device that belonged to the Curie Laboratory, dating from 1904. It was restored in 2005 and is now displayed at Museum. Photo Uriel Chantraine / Musée Curie.

Pomiar polegał na niezwykle delikatnym podnoszeniu odważnika umieszczonego pod kwarcem piezoelektrycznym (Rys. 10), który emitował ładunek elektryczny. Ładunek ten zrównoważył przeciwny ładunek wytworzony przez próbkę radioaktywną. Następnie poprzez użycie chronometru (zegar cechujący się dużą dokładnością i odpornością na zmienne warunki pracy) Maria Skłodowska-Curie mogła zmierzyć czas, w którym ładunek emitowany przez kwarc piezoelektryczny kompensował ładunek wytwarzany przez próbkę radioaktywną. Im krótszy był czas, tym większa była ilość ładunku, a tym samym większa radioaktywność badanej próbki.



Rysunek 11. Irene i Maria Curie w trakcie pomiaru radioaktywności, 1925. Domena publiczna
Figure 11. Irene and Marie Curie during a radioactivity measurement, 1925. Public domain

Jedną z uczennic Marii Skłodowskiej-Curie, profesor Alicja Dorabalska, wspominała:

[...] metoda [ta] pozwoliła Skłodowskiej-Curie zbadać długi szereg ciał chemicznych i dokładnie, ilościowo oznaczyć ich zdolność promieniowania. Zdolność ta bowiem jest ściśle związana z właściwością jonizowania powietrza. Substancje, nie wysyłające promieni, powietrza ani żadnych innych gazów nie jonizują; zmierzony wtedy za pomocą kwarcu piezoelektrycznego prąd jest równy zeru. Gdy substancja wysyła promienie, wielkość mierzonego prądu, zależna od zdolności jonizacyjnej, jest wprost proporcjonalna do ilości wysyłanych promieni, do ich siły, może więc służyć jako miara liczbowa zdolności promieniotwórczej danego ciała.

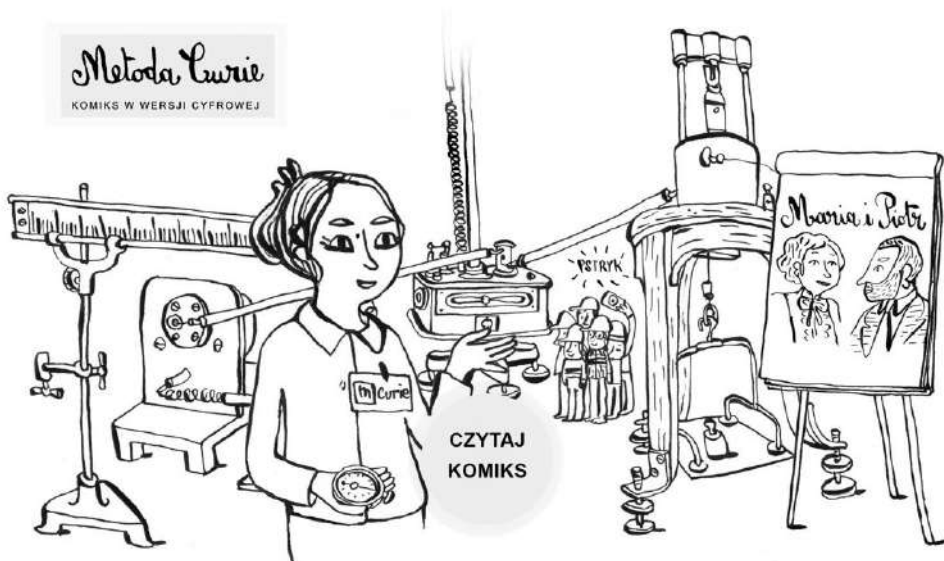
Skłodowska-Curie zbadała naprzód uran i jego sole, a następnie wykryła, że spośród wszystkich znanych wtedy pierwiastków chemicznych jeszcze jeden metal tor wysyła takie same promienie jak uran i o podobnej sile. Uczona zaproponowała wtedy, aby zjawisko wysyłania niewidzialnych promieni, jakie obserwujemy u uranu lub toru, nazwać w ogóle promieniotwórczością, a pierwiastki chemiczne obdarzone tą własnością nazywać promieniotwórczymi. Nazwa ta została wkrótce przez wszystkich przyjęta i dziś jest ogólnie używana [8] (Rys. 11).

PODSUMOWANIE

„Metoda Curie”, będąca połączeniem komiksu, animacji, powieści historycznej i metody naukowej, stara się zwrócić uwagę na instrumenty naukowe używane przez Marię i Piotra Curie oraz wyjaśnić ich badania nad radioaktywnością (Rys. 12).

W klarowny, ale i zabawny sposób wyjaśnia, jak działały narzędzia badaczy i pokazuje różne etapy odkrycia polonu i radu, aby pokazać, że oboje naukowcy wykorzystali zarówno swoją intuicję naukową, jak i perfekcyjne zastosowanie narzędzi potrzebnych do dokonania tych odkryć.

Komiks skierowany jest w szczególności do młodzieży i dorosłych. Czytając go na tabletach lub smartfonach, można uzyskać dostęp do oryginalnych dokumentów przechowywanych przez Musée Curie w Paryżu, aby dowiedzieć się więcej o historii i nauce.



Rysunek 12. Plansza początkowa polskiej edycji komiksu cyfrowego *Metoda Curie* © Guillaume Reynard
Figure 12. Front page of the Polish edition of the digital comic book *The Curie Method* © Guillaume Reynard

PODZIĘKOWANIA

Autorzy składają serdeczne podziękowania Dyrektorowi Musée Curie w Paryżu Panu Renaud Huynh oraz Pani dr Camilli Maiani (Rys. 13) za życzliwość, pomoc i zaangażowanie przy realizacji polskiej edycji *Metody Curie*.



Rysunek 13. Autorzy pracy wraz z dr Camillą Maiani w Musée Curie w Paryżu, 2024. Fot. Valérie Frois / Musée Curie

Figure 13. Authors of the paper and Dr Camilla Maiani at the Musée Curie in Paris, 2024. Photo Valérie Frois / Musée Curie

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] Wywiad z Camillą Maiani z listopada 2020 roku dostępny w serwisie Youtube: https://bit.ly/Maiani_2019 [dostęp 4 października 2024 roku].
- [2] C. Maiani, N. Huchette, *The Radium Saga, The Musée Curie Notebooks*, Paris 2019.
- [3] Cytowania pochodzą z pierwszego polskiego krytycznego wydania biografii Piotra Curie, napisanej przez Marię Skłodowską-Curie. Redakcja naukowa celowo zachowała oryginalny język z pierwszego polskiego wydania z 1925 roku, który doskonale oddaje ducha epoki, w jakiej żyła autorka. Zob. E. Wajs-Baryła, T. Pospieszny, *Nota edytorska*, [w:] M. Skłodowska-Curie, *O swoim życiu i pracach. Piotr Curie*, pod redakcją naukową i z komentarzem krytycznym T. Pospieszego i E. Wajs-Baryły, Wydawnictwo Sophia & Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa 2024, s. 23.

W cytowanych tekstach z epoki rozmyślnie zachowano stylistykę i ortografię oryginału.

- [4] Piotr Curie – Wyjątki ze wspomnień Marji Skłodowskiej-Curie o jej mężu, [w:] M. Skłodowska-Curie, O swoim życiu i pracach. Piotr Curie, pod redakcją naukową i z komentarzem krytycznym T. Pospieszego i E. Wajs-Baryły, Wydawnictwo Sophia & Polskie Towarzystwo Chemiczne, Warszawa 2024, s. 206.
- [5] *Lois du dégagement de l'électricité par pression dans la tourmaline*, Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. XCII, 1881, s. 186.
- [6] M. Skłodowska-Curie, Badanie ciał radioaktywnych. Reprint z komentarzem i posłowiem Józefa Hurwica, Instytut Kształcenia Ekonomicznego PTE, Warszawa 1992, s. 5.
- [7] M. Skłodowska-Curie, O swoim życiu i pracach..., s. 248.
- [8] A. Dorabialska, Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie. Zarys życia i pracy na tle elementarnego wykładu nauki o promieniotwórczości, Spółdzielnia Wydawnicza „Książka i Wiedza”, Warszawa 1948, s. 36.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 października 2024 r.

DRUK 3D OKIEM ELEKTROCHEMIKA

3D PRINTING – AN ELECTROCHEMIST POINT OF VIEW

Olga Szymaniec,¹ Grzegorz Kowalski,¹ Bartłomiej Hurny,¹ Karolina Kwaczyński,¹ Łukasz Półtorak^{1,*}

¹*Uniwersytet Łódzki, Electrochemistry@Soft Interfaces (E@SI) Team, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Chemii, ul. Tamka 12, 91-403, Łódź.*

**e-mail: lukasz.poltorak@chemia.uni.lodz.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Techniki druku 3D wykorzystywane do zastosowań elektrochemicznych

1.1. Osadzanie topionego materiału

1.2. Bezpośrednie pisanie tuszem

2. Materiały przewodzące używane do druku 3D

3. Aktywacja elektrod

4. Wytwarzanie elektrod (pseudo)referencyjnych

5. Zastosowania druku 3D

5.1. Elektroanaliza

5.2. Magazynowanie energii

5.3. Naczynia elektrochemiczne

6. Wnioski

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Olga Szymaniec – studiuje na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Swoją pracę licencjacką, dotyczącą elektrod drukowanych techniką 3D, realizowała w zespole Electrochemistry@Soft Interfaces. Pani Szymaniec jest współautorką nowego artykułu naukowego opublikowanego w czasopiśmie Scientific Reports. Jej zainteresowania naukowe dotyczą druku 3D, chemii kosmetycznej oraz elektroanalizy.



<https://orcid.org/0009-0002-9659-4802>

Grzegorz Kowalski – jest studentem drugiego roku studiów drugiego stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Praca licencjacka Pana Kowalskiego dotyczyła badania elektrokatalitycznej redukcji tlenu na granicy fazowej typu ciecz-ciecz. W chwili obecnej jest wykonawcą w projekcie Sonata finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki. Jego badania dotyczą wytwarzania elektrod drukowanych techniką 3D do oznaczania związków psychotropowych. Pan Kowalski realizuje swoje badania w zespole Electrochemistry@Soft Interfaces.



<https://orcid.org/0009-0007-7527-2325>

Bartłomiej Hurny – realizuje pracę magisterską w zespole Electrochemistry@Soft Interfaces. Jego badania naukowe dotyczą druku DIW (z ang. direct ink writing). Jest odpowiedzialny za przygotowanie tuszu przewodzącego, druk składowych układów elektrochemicznych oraz charakterystykę fizyko-chemiczną wytworzonych elementów.



<https://orcid.org/0009-0009-2446-4583>

Dr Karolina Kwaczyński – ukończyła studia licencjackie (2010), magisterskie (2015) oraz studia doktoranckie (2019) na Wydziale Chemii UŁ. Od 2019 roku zatrudniona na stanowisku adiunkt na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej. Badania naukowe dr Kwaczyński są głównie skoncentrowane na opracowaniu nowych czujników elektrochemicznych oraz wytwarzaniu materiałów w procesach wspomaganych elektrochemicznie. Dr Kwaczyński jest/była kierownikiem oraz wykonawcą kilku grantów naukowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki oraz Uniwersytet Łódzki (inicjatywa IDUB). W chwili obecnej jest kierownikiem grantu Sonata „Wytwarzanie 3D platform sensorycznych o podwójnej odpowiedzi (3D-Dual-Sens)”.



<https://orcid.org/0000-0002-7347-2936>

Dr hab. Łukasz Półtorak, prof. UŁ – studia licencjackie (2007-2010) oraz magisterskie (2010 – 2012) ukończył na Uniwersytecie w Białymstoku. Tytuł doktora otrzymał w roku 2015 na Lorraine University we Francji. W 2015 – 2018 realizował staż podoktorski na Delft University of Technology w Holandii. W chwili obecnej pracuje na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego (2019-2021 jako adiunkt, 2021 do teraz jako profesor uczelni) gdzie w roku 2021 uzyskał stopień doktora habilitowanego. Badania naukowe dr. hab. Łukasza Półtoraka skupiają się na szeroko pojętej elektrochemii miękkich granic fazowych: spolaryzowane układy fazowe typu ciecz-ciecz, elektrochemia układów trójfazowych (elektroda stała – ciecz – ciecz), układy biomimetyczne bazujące na dwuwarstwach lipidowych, elektrochemicznie wspomaganie osadzanie materiałów zachodzące w wyniku reakcji pośrednich oraz zastosowanie druku 3D dla elektrochemii.



<https://orcid.org/0000-0002-8799-8461>

ABSTRACT

Additive manufacturing (AM) technologies – 3D printing – are a cause of undergoing revolution in the field of electrochemistry. In this review paper, we describe how electrochemistry benefits from 3D printing and how 3D printing can be merged with electrochemical tools. We provide a basic description of the 3D printing technologies that are commonly used to prepare electrodes, parts of electrochemical configurations and electrochemical cells, along with the used materials and their properties. We also underline different methodologies used to activate conductive printouts, a step that is an inherent part of the 3D printed electrodes application. Finally, we cover chosen applications of 3D printed objects covering electroanalytical detection of drugs, biomolecules, and illicit drugs along with the application in energy storage devices.

Keywords: fused deposition modelling, direct ink writing, energy storage, electroanalysis, electrode activation.

Słowa kluczowe: osadzenie topionego materiału, bezpośrednie pisanie tuszem, magazynowanie energii, elektroanaliza, aktywacja elektrod.

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

1,2-DCE	– 1,2-dichloroetan
ABS	– polimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy
AM	– wytwarzanie przyrostowe (z ang. additive manufacturing)
CB	– sadza (z ang. carbon black)
CB/PLA	– sadza/poli(kwas mlekowy) (z ang. carbon black/poly(lactic acid))
CNF	– nanowłókna węglowe (z ang. carbon nanofibers)
CV	– woltamperometria cykliczna (z ang. cyclic voltammetry)
DPASV	– anodowa woltamperometria strippingowa pulsowo-różnicowa (z ang. differential pulse anodic stripping voltammetry)
DIW	– bezpośrednie pisanie tuszem (z ang. direct ink writing)
DPV	– woltamperometria pulsowo-różnicowa (z ang. differential pulse voltammetry)
FDM	– osadzanie topionego materiału (z ang. fused deposition modelling)
G	– grafen
G/PLA	– grafen/poli(kwas mlekowy) (z ang. graphene/ poly(lactic acid))
LOD	– granica wykrywalności (z ang. limit of detection)
LOQ	– granica oznaczalności (z ang. limit of quantification)
MWCNT	– wielościenne nanorurki węglowe (z ang. multi-walled carbon nanotubes)
PBS	– sól fizjologiczna buforowana fosforanem (z ang. phosphate-buffered saline)
PEDOT	– poli(3,4-etylenodioksytiofen)
PES	– poli(bursztynian etylenu) (z ang. poly(ethylene succinate))
PLA	– polilaktyd, poli(kwas mlekowy) (z ang. polylactide, poly(lactic acid))
PS	– polistyren
PSS	– poli(styrenosulfonian)
rGO/PLA	– zredukowany tlenek grafenu/poli(kwas mlekowy) (z ang. reduced graphene oxide/ poly(lactic acid))
SWV	– woltamperometria fali prostokątnej (z ang. square wave voltammetry)
SWASV	– anodowa woltamperometria strippingowa fali prostokątnej (square wave anodic stripping voltammetry)
TNT	– 2,4,6-trinitrotoluen, trotyl
YSZ	– tlenek cyrkonu stabilizowany itrem (z ang. yttria-stabilized zirconia)

WPROWADZENIE

Druk 3D, znany też jako technologia addytywna, na stałe wpisał się w krajobraz laboratoriów elektrochemicznych. Dostępność taniej aparatury, szeroki zakres materiałów drukowalnych, prototypowanie w czasie rzeczywistym, możliwość tworzenia układów pomiarowych oraz dostosowania właściwości materiałów do indywidualnych potrzeb to tylko kilka zalet, które możemy przypisać technologii addytywnej. Z punktu widzenia elektrochemika, druk 3D pozwala na wytwarzanie elektrod o różnorodnej geometrii (która często bezpośrednio przekłada się na właściwości otrzymanych układów) oraz naczyń pomiarowych, dostosowanych do konkretnych potrzeb. W tym artykule skupiamy się na kluczowych aspektach związanych z drukiem 3D, skorelowanych z zastosowaniami elektrochemicznymi. Opiszemy: (i) najczęściej wykorzystywane technologie pozwalające na drukowanie materiałami przewodzącymi prąd elektryczny, (ii) metody aktywacji powierzchni tych elektrod, (iii) zastosowanie druku 3D w elektroanalizie oraz magazynowaniu energii, kończąc na (iv) wykorzystaniu druku 3D do wytwarzania naczyń elektrochemicznych.

1. Techniki druku 3D wykorzystywane do zastosowań elektrochemicznych

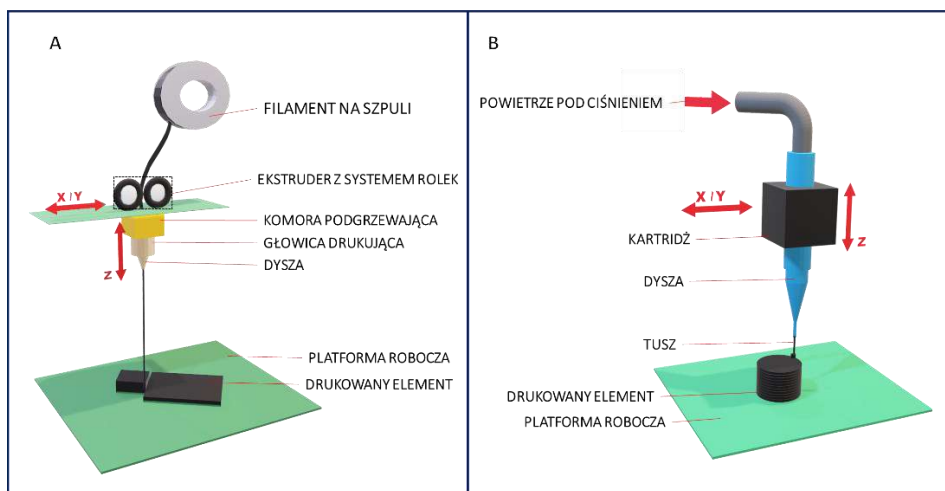
W tym rozdziale skupimy się na dwóch najczęściej wykorzystywanych technikach druku 3D do zastosowań elektrochemicznych. Są nimi osadzanie topionego materiału (FDM) oraz metoda bezpośredniego pisania tuszem (DIW).

1.1. Osadzanie topionego materiału

Osadzanie topionego materiału (z ang. *fused deposition modeling* – FDM) jest technologią wytwarzania przyrostowego. Uważa się ją za najprostszą, najtańszą oraz najbardziej dostępną technikę druku 3D [1]. FDM jest obecnie najpopularniejszą metodą wykorzystywaną w laboratoriach naukowych, o czym świadczą liczne wzmianki w literaturze naukowej [2–5]. Zalety wynikające z wdrożenia FDM do laboratoriów badawczych obejmują: (i) szybkie prototypowanie, (ii) swobodę projektowania, (iii) sprawną modyfikację warunków eksperymentu, (iv) niskie koszty stworzenia projektu, (v) szeroki wybór materiałów drukowalnych oraz (vi) szerokie spektrum kształtów drukowanych obiektów [4].

W technologii FDM wydruki powstają w wyniku mechanicznego wytłaczania przez podgrzaną dyszę na wpół stopionego materiału termoplastycznego, którym jest czysty polimer lub mieszanka polimeru z dodatkami funkcjonalnymi (np. barwniki, cząstki metaliczne, cząstki węglowe). Uproszczony schemat oraz elementy drukarki FDM przedstawiono na Rysunku 1A. Po wytłoczeniu osadzona warstwa wydruku

twardnieje, po czym nanoszone są na nią kolejne, aż do momentu zakończenia procesu [6]. Jakość wydruku w dużej mierze zależy od właściwości fizykochemicznych termoplastycznego materiału, ale również od stopnia zaawansowania i możliwości urządzenia [3]. Podstawowe drukarki 3D, działające w technologii FDM, mogą przetwarzać tylko jeden rodzaj tworzywa termoplastycznego jednocześnie. Istnieją również urządzenia przystosowane do wytłaczania kilku rodzajów polimerów w trakcie jednego wydruku [7].



Rysunek 1. Schemat działania drukarek 3D bazujących na technologii FDM (A) oraz DIW (B)

Figure 1. The schematic representation of the working mechanism of FDM (A) and DIW (B) 3D printers

1.2. Bezpośrednie pisanie tuszem

Metoda (z ang.) Direct Ink Writing (DIW), znana też jako (z ang.) Direct Write Fabrication, w terminologii polskojęzycznej figuruje jako metoda bezpośredniego pisania tuszem. DIW polega na wytłaczaniu kolejnych warstw materiału wysokoelastycznego (cieczce reologiczne lub ciecze o dużej lepkości) z dyszy pod wpływem przykładanego ciśnienia. Pierwotnie metoda ta została wykorzystana przez Cesarania i innych w 1997 roku do wytwarzania past ceramicznych w spoiwie organicznym [8].

Zasada działania DIW jest analogiczna do technologii FDM, a co za tym idzie jest również stosunkowo prosta. Podstawową różnicą jest mechanizm ekstruzji materiału, który opiera się na przykładanym ciśnieniu, a nie wysokiej temperaturze. Rysunek 1B przedstawia schemat podstawowych elementów budujących głowicę drukarki 3D bazującej na technologii DIW. Elementami charakterystycznymi tej

technologii są: (i) kartridż wypełniony tuszem, (ii) dysza o zmiennych parametrach geometrycznych, (iii) zestaw rurek doprowadzających ciśnienie do kartridża oraz (iv) platforma robocza, na której wytwarzany jest wydruk. Drukarka, na bazie pliku .gcode, porusza dyszą w płaszczyźnie x-y-z lub w płaszczyźnie x-y w przypadku, gdy w osi z porusza się stolik.

Metoda DIW umożliwia zastosowanie wszelkiego rodzaju past o właściwościach reologicznych, które zachowują swoje właściwości mechaniczne po wydrukowaniu lub ewentualnym następczym utwardzeniu. Odpowiednie właściwości wydruków możemy osiągnąć poprzez zastosowanie starannie dobranego składu chemicznego pasty, zoptymalizowanych parametrów druku czy też procesu utwardzania pasty po wytłoczeniu [9]. Zaletą druku DIW jest to, iż materiał bazowy tuszu można w prosty sposób modyfikować polimerami [10–12], białkami [13], grafenem i jego tlenkami [14,15] oraz nano- i mikrocząstkami (metali oraz tlenków metali [16], zeolitami [17]). Intuicyjnie, właściwości wydruków można dobierać poprzez modyfikację ich powierzchni po wydrukowaniu [18]. Przykładem może być powierzchniowa warstwa polikaprolaktonu, nałożona na wydruk Bioglass® (mieszanka tlenku krzemu, tlenku sodu, tlenku wapnia oraz dekatlenku tetrafosforu), zwiększająca jego biokompatybilność [19]. DIW stosowane jest także do wytwarzania urządzeń (lub ich składowych) służących do magazynowania i konwersji energii, takich jak baterie [20], ogniwa paliwowe [21], czy też kondensatory [22].

2. Materiały przewodzące używane do druku 3D

Materiały przewodzące, wykorzystywane w procesie druku 3D technologią FDM, bazują na polimerze (lub mieszance polimerów) termoplastycznym oraz dodatkach przewodzących prąd elektryczny, to jest cząstek metalicznych lub różnych odmian alotropowych węgla. Wykazują one zróżnicowane właściwości, m.in. twardość, elastyczność, biokompatybilność oraz przewodnictwo elektryczne. W odniesieniu do drukowalnych materiałów przewodzących, najczęściej stosowanym tworzywem termoplastycznym jest poli(kwas mlekowy) (PLA) [23–25], rzadziej polimer akrylonitrylo-butadieno-styrenowy (ABS) [26], czy polistyren (PS) [27], natomiast jako substancje przewodzące wykorzystuje się głównie sadzę (CB), grafit [28] oraz grafen (G) [29], a w pojedynczych przypadkach nanorurki (MWCNT) [30] i/lub nanowłókna węglowe (CNF) [27]. Wśród komercyjnie dostępnych filamentów przewodzących największym zainteresowaniem naukowym cieszą się Black Magic® i Prografen® – kopolimery PLA oraz grafenu, Proto-pasta® – kopolimer PLA i sadzy oraz Ampere® – kopolimer PLA oraz nanorurek węglowych.

3. Aktywacja elektrod

Wykorzystanie FDM w elektroanalizie koncentruje się głównie wokół wytwarzania elektrod pracujących. Do ich produkcji wykorzystuje się filamenty przewodzące, które bezpośrednio po wydrukowaniu nie wykazują zadowalających właściwości elektrochemicznych (elektrody takie charakteryzują się wysokim oporem elektrycznym). Jest to wynik niskiej zawartości dodatków przewodzących prąd elektryczny, w wielu przypadkach wynoszącym zaledwie kilka % [31]. Z tego powodu poprawę właściwości elektrochemicznych można uzyskać poprzez wstępne przygotowanie powierzchni, a mianowicie jej aktywację. Polega ona na selektywnym usunięciu powierzchniowej warstwy tworzywa izolującego i wyeksponowaniu materiału przewodzącego [32]. Przykładowe sposoby obróbki elektrod pracujących drukowanych przestrzennie (za pomocą technologii FDM) przedstawiono w Tabeli 1. Jedną z metod pozwalających na uzyskanie elektrod wykazujących dobre właściwości elektrokatalityczne jest poddanie ich powierzchni działaniu wiązki lasera o dużej mocy. Przykładem jest praca naukowa, w której elektroda pracująca CB/PLA została poddana działaniu kilkudziesięciu impulsów lasera Nd:YAG ($\lambda = 1064$ nm). Procedura ablacji laserowej została przeprowadzona w atmosferze gazu obojętnego (hel), prowadząc do pirolizy warstwy powierzchniowej oraz jednoczesnego przeciwdziałania procesowi utleniania CB/PLA. Korzystny wpływ aktywacji na właściwości elektrod drukowanych został udowodniony podczas badań elektrochemicznych kofeiny, z wykorzystaniem technik voltamperometrii cyklicznej (CV) i voltamperometrii pulsowo-różnicowej (DPV) [33]. Innym sposobem jest aktywacja elektrochemiczna poprzedzona polerowaniem papierem ściernym. Powierzchnię wydrukowanych elektrod z filamentów CB/PLA [32,34,35] oraz G/PLA [36] poddano polerowaniu papierem ściernym o różnej gradacji. Następnie przeprowadzono aktywację elektrochemiczną w roztworze wodorotlenku (np. NaOH), przykładając do elektrody pracującej kolejno potencjał $> +1.0$ V, a następnie potencjał < -1.0 V przez kilkaset sekund. Parametry te z reguły należy zoptymalizować eksperymentalnie. W roku 2019 grupa badawcza prof. Pumera zaproponowała ciekawą metodę aktywacji elektrod drukowanych z wykorzystaniem kompozytu grafenu i PLA, wykorzystującą proteinazę K [37]. Wydruki zanurzano w $0.2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ roztworze enzymu, a następnie inkubowano je w temperaturze 37°C przez 28 godzin. Enzym ten skutecznie katalizuje degradację PLA, w rezultacie odsłaniając przewodzącą część elektrod pracujących. Właściwości elektrochemiczne wytworzonych czujników zbadano poprzez detekcję 1-naftolu w środowisku wodnym. Kolejnym przykładem aktywacji elektrod drukowanych jest metoda powierzchniowego rozpuszczania warstwy polimerowej w rozpuszczalnikach organicznych. Jak wykazano w pracy opublikowanej przez Kwaczyński i innych,

elektrody aktywowane rozpuszczalnikowo wykazują zróżnicowane właściwości elektrochemiczne, zależne od użytego rozpuszczalnika [38].

Tabela 1. Zestawienie różnych metod aktywacji elektrod drukowanych techniką 3D wraz z zastosowaniem.
Table 1. Overview of the 3D printed electrode activation methodologies along with the applications.

Metoda aktywacji	Rodzaj aktywacji	Czas akt.	Filament	Analit	Metoda anal.	LOD	Ref.
Ablacja laserowa	Fizyczna	-	CB/PLA	Kofeina	CV	0.49 μM	[33]
					DPV	0.40 μM	
NaOH/PBS	Chemiczna/ Elektrochemiczna	0.5h/ 900s	G/PLA	Dopamina	CV	3.49 μM	[39]
					DPV	2.17 μM	
					SWV	1.67 μM	
Polerowanie papierem ściernym/ NaOH	Fizyczna/ Elektrochemiczna	30s/ 400s	G/PLA	Atropina	SWV	1.00 μM	[36]
Proteinaza K	Enzymatyczna	28h	G/PLA	1-naftol	CV	-	[37]
Wyżarzanie termiczne	Fizyczna	3h	G/PLA	Kwas pikrynowy	CV	0.44 μM	[40]
Polerowanie papierem ściernym	Fizyczna	30s	G/PLA	TNT	SWV	0.40 μM	[41]
DMF/HNO ₃ / NaBH ₄	Chemiczna	900s/ 900s/ 900s	rGO/ PLA	Serotonina	DPV	32 nM	[42]
Polerowanie papierem ściernym/ DMF	Fizyczna/ Chemiczna	30s/ 600s	G/PLA	Pb ²⁺	SWASV	2.41 nM	[43]
				Sb ³⁺	SWASV	14.8 nM	
NaOH/PBS	Chemiczna/ Elektrochemiczna	0.5h/ 900s	G/PLA	L-metionina	SWV	1.39 μM	[44]
Polerowanie papierem ściernym/ PBS	Fizyczna/ Elektrochemiczna	30s/ 950s	G/PLA	Kokaina	SWV	6.00 μM	[45]
DMF/PBS	Chemiczna/ Elektrochemiczna	600s/ 250s	G/PLA	Zearalenon	CV	0.34 μM	[46]
Polerowanie papierem ściernym/ NaOH	Fizyczna/ Elektrochemiczna	- /400s	CB/PLA	Dopamina	SWV	0.10 μM	[32]
				Cu ²⁺	SWASV	1.53 nM	[34]
				Cd ²⁺	SWASV	25.8 nM	[35]
				Pb ²⁺	SWASV	13 nM	

4. Wytwarzanie elektrod (pseudo)referencyjnych

FDM może być również stosowany do produkcji elektrod (pseudo)referencyjnych, przykładowo Ag/AgCl [47] bądź wykonanych z filamentów przewodzących (np. CB/PLA [32] lub CNT/CB/PLA [44]). W pierwszym przypadku

ich produkcja to proces kilkuetapowy. Autorzy pracy [47] wydrukowali elektrodę z filamentu przewodzącego z domieszką grafenu (G/PLA), a następnie

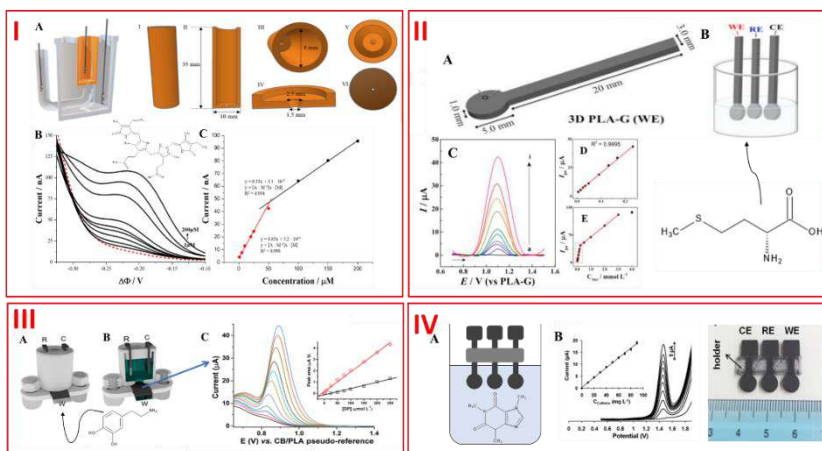
zmodyfikowali jej powierzchnię poprzez zanurzenie w roztworze Ag^+ oraz przykładanie do niej stałego potencjału katodowego (-0.9 V) przez 800 s. Elektroda pokryta nanocząstkami Ag została w kolejnym etapie poddana działaniu roztworu podchlorynu sodu w celu utlenienia metalicznego Ag do AgCl . W wielu pracach funkcję elektrod (pseudo)referencyjnych pełniły wydruki przygotowane bezpośrednio z filamentów przewodzących – wstępna obróbka ich powierzchni nie była konieczna.

5. Zastosowania druku 3D

5.1. Elektroanaliza

Jednym z najczęstszych zastosowań druku 3D w elektrochemii są wydruki składowych lub całych układów elektroanalitycznych. Jak pokazano na Rysunku 3-I, Sobczak i inni wykorzystali materiał poliamidowy do wydrukowania nośnika spolaryzowanej granicy fazowej typu cieczeriecierz, zastosowanego do oznaczania bilirubiny [48]. Na dnie wydrukowej tubki znajdował się otwór w kształcie odwróconego stożka (przekrój poprzeczny), zwiężającego się ku podstawie wydruku. Drukowany nośnik, wypełniony fazą organiczną (roztwór hydrofobowej soli rozpuszczonej w 1,2-DCE) był następnie umieszczany w naczynku wypełnionym fazą wodną (sztuczny mocznik o $\text{pH} = 11$). W tak przygotowanym układzie przeprowadzono oznaczanie bilirubiny z wykorzystaniem metody DPV [48]. W oparciu o technikę FDM opracowano również platformę elektrochemiczną przeznaczoną do oznaczania L-metioniny – Rysunek 3-II [44]. W tym celu wydrukowano zestaw 3 elektrod (roboczej, odniesienia i pomocniczej), z wykorzystaniem filamentu przewodzącego G/PLA. Elektroda robocza została następnie poddana aktywacji chemicznej (zanurzenie w 3M NaOH) i elektrochemicznej ($E = +1.8$ V, 900s, PBS $\text{pH} = 7.4$), odsłaniając przewodzącą część elektrody (Rysunek 3-II B i C). Zarówno elektroda odniesienia, jak i pomocnicza, nie były poddawane aktywacji. Oznaczanie L-metioniny przeprowadzono metodą SWV w szerokim zakresie stężeń od 5 μM do 3 mM. Otrzymana krzywa charakteryzowała się dwoma zakresami liniowości – pierwszym od 5 μM do 230 μM oraz drugim od 0,5 mM do 3 mM (Rysunek 2-II E, F i G) [44]. Zespół badawczy prof. Roihter opracował w pełni wydrukowany sensor elektrochemiczny do oznaczania dopaminy jak pokazano na Rysunku 3-III [32]. Obudowana urządzenia została wytworzona z ABS, natomiast do produkcji elektrod wykorzystano filament CB/PLA. Elektroda robocza została poddana aktywacji mechanicznej (polerowanie papierem ściernym) oraz elektrochemicznej (przy poten-

cyjale +1.4 V przez 200 s w 0.5 M NaOH), natomiast elektrody (pseudo)referencyjna i pomocnicza stosowano bezpośrednio po wydrukowaniu. Całkowicie wydrukowany układ elektroanalizyczny wykorzystano do oznaczenia dopaminy metodą woltamperometrii fali prostokątnej w zakresie stężeń 1-250 μM . Analiza została wykonana z wykorzystaniem zarówno elektrody aktywowanej elektrochemicznie (Rysunek 3-III, woltamperogramy SWV oraz krzywa kalibracyjna zaznaczona kolorem czerwonym), jak i tej niepoddanej procesowi aktywacji (krzywa kalibracyjna zaznaczona kolorem czarnym). Prosty proces aktywacji pozwolił na obniżenie LOD z 4.0 μM do 0.1 μM [32]. Katseli i pozostali wykorzystali FDM do jednoetapowego wydrukowania układu umożliwiającego wykrywanie m.in. kofeiny [7]. W tym celu do produkcji elektrod wykorzystano filament przewodzący (CB/PLA), natomiast obudowa została wytworzona z PLA. Zaletą zaproponowanego urządzenia był brak konieczności aktywacji elektrody roboczej. Oznaczanie analitu zostało przeprowadzone z wykorzystaniem DPV. Opracowana metoda charakteryzowała się liniowością w zakresie stężeń 10-100 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, natomiast granica wykrywalności wyniosła 1.8 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$. Inne wybrany przykłady elektroanalizycznego zastosowania elektrod pracujących wydrukowanych techniką druku 3D zestawiono w tabeli 2.



Rysunek 2. (I) – Przykład układu wykonanego z poliamidu wydrukowanego techniką druku 3D służącego jako nośnik spolaryzowanej granicy fazowej typu ciec-ciecz do oznaczania bilirubiny; (A) – schemat wydruku; (B) krzywe DPV wraz z wzorem strukturalnym bilirubiny; (C) – krzywa kalibracyjna [48]. (II) – Zestawienie informacji dotyczących wydrukowanego czujnika do oznaczania L-metioniny; (A i B) – schemat elektrod; (C) krzywe DPV; (D i E) – krzywe kalibracyjne otrzymane dla dwóch zakresów stężeń: 5 μM – 230 μM oraz 5 μM – 3 mM [44]. (III) – Układ wydrukowany technologią druku 3D do oznaczania dopaminy; (A i B) – schemat w pełni wydrukowanego naczynia elektrochemicznego; (C) – Woltamperogramy fali prostokątnej zarejestrowane w obecności dopaminy wraz z krzywymi kalibracyjnymi otrzymane z wykorzystaniem elektrody aktywowanej elektrochemicznie (krzywa czerwona) oraz elektrody nieaktywowanej (krzywa czarna) [32]. (IV) – Schematyczne przedstawienie układu do oznaczania kofeiny;

(A) – wydruk bazujący na elektrodach wydrukowanych z materiału przewodzącego wraz z podporą; (B) – Voltamperogramy pulsowo-różnicowe otrzymane dla próby ślepej oraz dla wzrastających stężeń kofeiny wynoszących 10-90 mg/L wraz z odpowiadającą krzywą kalibracyjną [7]. Treść rysunku została zaczerpnięta za zgodą wydawnictw

Figure 2. (I) – An example of a 3D printed polyamide tube serving as a support of an electrified liquid-liquid interface used for bilirubin detection; (A) – 3D print-out scheme; (B) – DPVs along with the bilirubin chemical structure; (C) – corresponding calibration curve [48]. (II) – The summary of information regarding the 3D printed sensor for L-methionine detection; (A and B) – electrode schemes; (C) – DPV curves; (D and E) – calibration curves obtained for two concentration ranges, respectively $5\mu\text{M} - 230\mu\text{M}$ and $5\mu\text{M} - 3\text{mM}$ [44]. (III) – 3D printing setup for dopamine determination; (A and B) - scheme of a fully printed electrochemical cell; (C) - Square wave voltammograms recorded in the presence of dopamine along with calibration curves obtained using electrochemically activated (red curve) and non-activated (black curve) electrode [32]. (IV) – Schematic representation of the platform developed for caffeine detection; (A) – printed electrodes along with their support; (B) - DPVs recorded for increasing concentrations of caffeine (10-90 mg/L) along with the corresponding calibration curve [7]. The content of the figure is used with the permission of the publishers

Tabela 2. Przykłady elektroanalitycznego zastosowania przewodzących materiałów termoplastycznych

Table 2. Examples of electroanalytical applications of conductive thermoplastic materials

Element przewodzący	Filament	Analit	Metoda anal.	LOD	Ref.
Sadza	PLA	Katechiol	DPV	20 nM	[25]
		Hydrochinon	DPV	0.22 μM	
		Nadtlenek wodoru	amperometria	1.03 μM	
Nanowłókna węglowe, grafit	PS	Jony Zn^{2+}	DPASV	0.13 μM	[27]
Grafit	ABS	Paracetamol	SWV	54 nM	[26]
Sadza, grafit	PLA	Oksalat	DPV	5.7 μM	[28]
Sadza, karboksylowane MWCNT	PLA, PES	cDNA wirusa żółtej gorączki	SWV	0.38 μM	[30]
Sadza	PLA, PES	Kofeina	DPV	0.23 μM	[24]
Grafit	PLA	Kwas moczowy	DPV	70 nM	[49]
		Dopamina	DPV	0.11 μM	
Sadza, MWCNT	PLA	Paracetamol	DPV	40 nM	[23]
		Fenylefedryna	DPV	0.38 μM	

5.2. Magazynowanie energii

Materiały do druku DIW są stosunkowo proste w przygotowaniu. W przypadku zastosowań elektrochemicznych, z reguły używa się mieszanki materiału przewodzącego (np. grafitu, grafenu, nanocząstek metalicznych, cząstek MXene) oraz odpowiedniego spoiwa o lepkości mieszczącej się w przedziale od 10^2 do 10^4 mPa·s. Powstały tusz musi charakteryzować się odpowiednimi właściwościami reologicznymi, korzystnie spadkiem lepkości pozornej dla wzrastających wartości

szybkości ścinania. Obszarem zastosowania druku 3D DIW w badaniach elektrochemicznych jest przede wszystkim przygotowanie składowych (elektrod) kondensatorów, baterii oraz ogniw paliwowych. Przykładowym zastosowaniem DIW może być wydruk elektrod kondensatora z użyciem pasty na bazie grafenu, poli(3,4-etylenodiotyofenu) oraz poli(styrenosulfonianu). Wydruk poddany odpowiedniej obróbce (liofilizacja oraz piroliza) prowadzi do uzyskania aerożelu o dobrych właściwości mechanicznych i dużej powierzchni właściwej [50].

Innym przykładem jest wydruk anody stałotlenkowego ogniwa paliwowego na bazie ZrO i materiału YSZ (z ang. *yttria-stabilized zirconia*). W celu przygotowania tuszu mieszaną ZrO i YSZ zmielono w młynie kulowym, a następnie cząstki o średnicy mniejszej niż 57 μm odsiano i rozproszono w spoiwie na bazie terpeneolu. Tlenek niklu zmieszano z tlenkiem cyrkonu stabilizowanym itrem (YSZ), dodano do nich kulki z tlenku cyrkonu oraz izopropanol (jako rozpuszczalnik), a następnie mielono w młynie kulowym. Po odpowiednim czasie rozpuszczalnik został odparowany, a powstały proszek przesiano, aby zapewnić jego odpowiednią wielkość. W celu utworzenia pasty, do proszku dodano spoiwo bazujące na terpeneolu i mieszano do uzyskania jednolitej pasty. Dla otrzymanej anody przeprowadzono pełną charakterystykę elektrochemiczną [21]. Wybrane przykłady zastosowania DIW w badaniach elektrochemicznych zestawiono w tabeli 3.

Jesteśmy przekonani, iż ze względu na stosunkowo prostą metodologię przygotowania past, DIW stanie się popularną technologią wykorzystywaną w laboratoriach elektrochemicznych. Proces wdrażania DIW do laboratoriów badawczych będzie dodatkowo wspomagany spadkiem cen i wzrostem dostępności odpowiedniej aparatury.

Tabela 3. Opis materiałów stosowanych w technologii DIW do produkcji elektrod
Table 3. The description of the materials used in DIW technology for electrodes production

Material przewodzący	Nośnik	Właściwości materiału	Zastosowanie	Ref.
Cząsteczki miedzi (10 μm)	Etyloceluloza	Podłoże dla anody na bazie metalicznego Li wydrukowane techniką DIW zminimalizowało ilość powstających dendrytów Li oraz obniżyło wartość nadpotencjału elektrody, w porównaniu do anody przygotowanej z czystego Li.	Przestrzenne rusztowanie dla anody baterii Li-jonowej nadrukowane bezpośrednio na elektrolit $\text{Li}_{1+x}\text{Al}_x^{3+}\text{M}_{2-x}^{4+}(\text{PO}_4)_3$ (M = Ge or Ti)	[20]
Grafen	Wodny roztwór PEDOT:PSS (1:1 wt%)	Drukowalne aerozele z dodatkiem grafenu wykazują dobre właściwości mechaniczne, dużą powierzchnię właściwą oraz wysokie przewodnictwo elektryczne ($\sim 630 \text{ S}\cdot\text{m}^{-1}$).	Elektrody superkondensatora	[50]

Faza MXene $Ti_3C_2T_x$	Woda	Wysoka elastyczność, właściwości reologiczne gwarantujące drukowalność techniką DIW, wartość otrzymanej pojemności powierzchniowej wyniosła $1035 \text{ mF}\cdot\text{cm}^{-2}$ dla $2 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.	Superkondensator	[22]
Tlenek grafenu	Woda	Tusz o właściwościach lepkiej cieczy. Wartość otrzymanej pojemności powierzchniowej wyniosła $111 \text{ mF}\cdot\text{cm}^{-2}$ dla $10 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$.	Superkondensator	[51]
NiO, YSZ (ZrO ₂ i Y ₂ O ₃)	Spoivo na bazie terpineolu	Pasta do przygotowania anody charakteryzowała się spadkiem lekkości pozornej dla wzrastających wartości szybkości ścinania.	Anoda stałotlenkowego ogniwa paliwowego	[21]

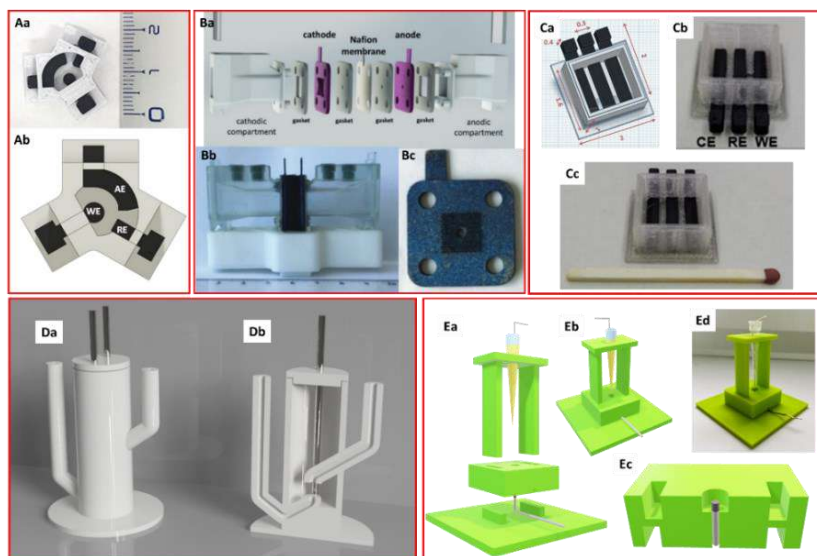
5.3. Naczynia elektrochemiczne

Druk 3D na stałe zagościł w wielu laboratoriach, gdzie na co dzień wykorzystuje się techniki elektrochemiczne. Jednym z głównych zastosowań druku 3D w laboratoriach badawczych jest produkcja układów pomiarowych, w tym naczyń elektrochemicznych. Publikacje naukowe, opisujące możliwości druku 3D w odniesieniu do ich produkcji, załąły literaturę naukową w takim stopniu, iż wielu autorów stara się podsumować istniejący materiał w formie prac przeglądowych [52–55]. Nie zmienia to faktu, że nawet kilkumiesięczna częstotliwość ich publikowania nie wyczerpuje literatury przedmiotu.

Dostępne prace naukowe sugerują, iż drukowane naczynia elektrochemiczne najczęściej stosuje się w badaniach elektroanalitycznych. Przykłady takich układów pokazano na rysunku 3. Duarte i inni przygotowali naczynie elektrochemiczne niewielkich rozmiarów, wydrukowane z ABS, które zostało zintegrowane z elektrodami węglowymi na bazie PLA (rysunek 3 panel A). Wyprodukowany układ wykorzystano do oznaczania hormonów steroidowych. Niewątpliwą zaletą zaproponowanego naczynia była możliwość jednoczesnego drukowania dwoma materiałami techniką druku FDM [56]. Kolejnym przykładem zminiaturyzowanego układu pomiarowego jest naczynie przedstawione na rysunku 3 w panelu C. Częścią nieprzewodzącą wykorzystanego naczynia był PLA. Prosty kształt i niewielkie rozmiary (bok podstawy naczynka wynoszący 1.6 mm) wyprodukowanego obiektu pozwalają na szybką produkcję i ewentualne jedno- lub kilkurazowe wykorzystanie [57]. W naszym zespole opracowaliśmy kilka naczyń elektrochemicznych do badania spolaryzowanej granicy fazowej typu ciecz-ciecz, które zastąpiły nam naczynia wytwarzane ze szkła (rysunek 3 panel D i E) [58,59]. Druk 3D pozwala na wytwarzanie kształtów o skomplikowanej geometrii o bardzo dużej odtwarzalności, jak np. naczynie do czteroelektrodowych pomiarów z wykorzystaniem granicy

fazowej typu ciecz-ciecz przedstawione na rysunku 3 w panelu D [60]. Bardzo ciekawym zastosowaniem druku 3D jest też produkcja naczyń wielomodułowych oraz ich komponentów, które wykorzystuje się do elektrolizy (rysunek 3 panel B) [61], elektrochemicznego odsalania wody [62], czy też przy produkcji baterii elektrochemicznych [63]. Chociaż dla większości przypadków parametry drukowanych składowych lub/i całych modułów odbiegają od tradycyjnie stosowanych rozwiązań, to ich niewątpliwą zaletą jest możliwość produkcji *in situ*.

Oczywiście każdy kto zdecyduje się na wykorzystanie naczyń drukowanych techniką druku 3D musi być świadom wyzwań, z jakimi należy się zmierzyć lub problemów, które należy rozwiązać. Najtańszą i zarazem najczęściej wykorzystywaną techniką produkcji naczyń elektrochemicznych jest FDM, która wykorzystuje tworzywa termoplastyczne. Pierwszym zagadnieniem, z jakim należy się zmierzyć, to brak kompatybilności chemicznej używanych materiałów z roztworami elektrolitów. Naczynia wykonane z PLA lub ABS są podatne na rozpuszczanie w wielu rozpuszczalnikach organicznych (szczególnie rozpuszczalnikach chlorowanych) [64]. Rozwiązaniem może być wykorzystanie tworzyw termoplastycznych na bazie poliamidów [65–67]. Artefaktem procesu wydruku jest rozbudowane pole powierzchni ścianek naczynia związane z faktem sekwencyjnego nakładania kolejnych warstw polimeru. Rozbudowana powierzchnia sprzyja procesom adsorpcyjnym oraz utrudnia całkowite usunięcie zawartości naczynia. Ten problem można rozwiązać projektując układy jednorazowego użytku. Kolejnym istotnym elementem, który należy wziąć pod uwagę, projektując naczynia elektrochemiczne, jest ich szczelność.



Rysunek 3. Przykłady naczyń elektrochemicznych wydrukowanych techniką 3D. Zdjęcie (Aa) i projekt (Ab) przedstawiające kompaktowe naczynie elektroanalityczne wykonane z termopolimeru ABS (obudowa) oraz PLA domieszkowanego sadzą (elektrody) [56]. Panel B przedstawia w pełni wydrukowany moduł do prowadzenia elektrolizy wody. Część anodowa i katodowa (Bb) naczyń zostały przygotowane z wykorzystaniem drukarki Stratasys Connex 350 (druk z wykorzystaniem żywicy fotoutwardzalnej) natomiast elektrody na bazie Ti oraz Ni wykonano drukarką Realizer SLM50 (technologia z ang. laser powder bed fusion) do druku metalem [61]. Projekt (Ca) oraz zdjęcia (Cb i Cc) zminiaturyzowanego naczynia elektrochemicznego do badań elektroanalitycznych wykonane z PLA oraz PLA domieszkowanego sadzą [57]. Panel D przedstawia naczynie elektrochemiczne wykonane z poliamidu (Da – widok boczny, Db – widok po przecięciu) wydrukowane techniką FDM do prowadzenia badań w układach czteroelektrodowych [60]. Schemat (Ea – Ee) oraz zdjęcie (Ed) naczynka elektrochemicznego do badań spolaryzowanej granicy fazowej na styku dwóch niemieszających się ze sobą cieczy o małych objętościach (kilka μL) [59]. Treść rysunku została zaczerpnięta za zgodą wydawnictw

Figure 3. Examples of electrochemical cells prepared using 3D printing techniques. Photo (Aa) and design (Ab) of the compact electroanalytical cell made from ABS (housing) and PLA doped with carbon black (electrodes)[56]. Panel B shows the fully printed water electrolysis module. The anodic and cathodic parts (Bb) of the vessel were prepared using a Stratasys Connex 350 printer (using photo-curable resin), while the Ti and Ni-based electrodes were printed using a Realizer SLM50 printer (laser powder bed fusion technology)[61]. Miniaturized electrochemical vessel for electroanalytical studies made from PLA and PLA doped with carbon black[57]. Design (Ca) and images (Cb and Cc) of the miniaturized electroanalytical vessels made out of PLA and carbon-based PLA. Part D shows the polyamide-based four-electrode electrochemical cell (Da – side view, Db – cross-sectional view) printed using FDM technique [60]. Design (Ea – Ee) and photo (Ed) of the electrochemical cell for studying the polarized interface formed between two immiscible liquids each having a small volume (a few μL) [59]. The content of the figure is used with the permission of the publishers

6. Wnioski

Dwie technologie druku 3D, najczęściej wykorzystywane do zastosowań elektrochemicznych, bazują na FDM oraz DIW. Do produkcji elektrod oraz wydruków przewodzących prąd elektryczny wykorzystuje się materiały będące mieszaniną wypełniacza (polimer termoplastyczny, ciecz reologiczna) oraz materiału przewodzącego (znakomita większość bazuje na cząsteczkach węglowych). Dla większości aplikacji, przed finalnym zastosowaniem, elektrody należy aktywować jedną z wielu procedur opisanych w literaturze naukowej oraz w niniejszej publikacji. Kolejnym wątkiem, który przewija się w literaturze przedmiotu, jest produkcja naczyń elektrochemicznych. Szybkość prototypowania oraz skala produkcji w pełni dopasowana do potrzeb laboratoriów badawczych sprawia, iż technologia druku 3D na stałe wpisuje się w krajobraz używanej infrastruktury naukowej.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy tej pracy dziękują Narodowemu Centrum Nauki za przyznane finansowanie (grant numer 2022/47/D/ST5/02523).

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] R.M. Cardoso, C. Kalinke, R.G. Rocha, P.L. dos Santos, D.P. Rocha, P.R. Oliveira, B.C. Janegitz, J.A. Bonacin, E.M. Richter, R.A.A. Muñoz, *Anal Chim Acta*, 2020, **1118**, 73.
- [2] M.A.B. Helú, L. Liu, *Electrochim Acta*, 2021, **365**, 137279.
- [3] J.S. Stefano, C. Kalinke, R.G. da Rocha, D.P. Rocha, V.A.O.P. da Silva, J.A. Bonacin, L. Angnes, E.M. Richter, B.C. Janegitz, R.A.A. Muñoz, *Anal Chem*, 2022, **94**, 6417.
- [4] P.N. Nesterenko, *Pure and Applied Chemistry*, 2020, **92**, 1341.
- [5] M.H. Omar, K.A. Razak, M.N.A. Wahab, H.H. Hamzah, *RSC Adv*, 2021, **11**, 16557.
- [6] S.A.M. Tofail, E.P. Koumoulos, A. Bandyopadhyay, S. Bose, L. O'Donoghue, C. Charitidis, *Materials Today*, 2018, **21**, 22.
- [7] V. Katseli, A. Economou, C. Kokkinos, *Electrochem Commun*, 2019, **103**, 100.
- [8] A. Shahzad, I. Lazoglu, *Compos B Eng*, 2021, **225**, 109249.
- [9] N.W.S. Pinargote, A. Smirnov, N. Peretyagin, A. Seleznev, P. Peretyagin, *Nanomaterials* 2020, **10**, 1300.
- [10] B. Weng, R.L. Shepherd, K. Crowley, A.J. Killard, G.G. Wallace, *Printing conducting polymers*, *Analyst*, 2010, **135**, 2779.
- [11] F.B. Holness, A.D. Price, *Smart Mater Struct*, 2018, **27**, 15006.
- [12] Z. Wang, Q. Zhang, S. Long, Y. Luo, P. Yu, Z. Tan, J. Bai, B. Qu, Y. Yang, J. Shi, H. Zhou, Z.-Y. Xiao, W. Hong, H. Bai, *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**, 10437.
- [13] Q. Wei, M. Xu, C. Liao, Q. Wu, M. Liu, Y. Zhang, C. Wu, L. Cheng, Q. Wang, *Chem Sci*, 2016, **7**, 2748.
- [14] E. García-Tuñón, E. Feilden, H. Zheng, E. D'Elia, A. Leong, E. Saiz, 2017, **9**, 32977.
- [15] C. Zhu, T.Y.-J. Han, E.B. Duoss, A.M. Golobic, J.D. Kuntz, C.M. Spadaccini, M.A. Worsley, *Nat Commun*, 2015, **6**, 6962.
- [16] A. Elgoro, I. Casanova, *3D Print Addit Manuf*, 2018, **5**, 220.
- [17] J. Lefevre, M. Gysen, S. Mullens, V. Meynen, J. Van Noyen, *Catal Today*, 2013, **216**, 18.
- [18] M.R. Hartings, Z. Ahmed, *Nat Rev Chem*, 2019, **3**, 305.
- [19] A. Motealleh, S. Eqtasadi, F.H. Perera, A. Pajares, F. Guiberteau, P. Miranda, *J Mech Behav Biomed Mater*, 2016, **64**, 253.
- [20] D. Cipollone, H. Yang, F. Yang, J. Bright, B. Liu, N. Winch, N. Wu, K.A. Sierros, *J Mater Process Technol*, 2021, **295**, 117159.
- [21] H. Seo, H. Iwai, M. Kishimoto, C. Ding, M. Saito, H. Yoshida, *J Power Sources*, 2020, **450**, 227682.
- [22] J. Orangi, F. Hamade, V.A. Davis, M. Beidaghi, *ACS Nano*, 2020, **14**, 640.
- [23] R.D. Crapnell, I.V.S. Arantes, J.R. Camargo, E. Bernalte, M.J. Whittingham, B.C. Janegitz, T.R.L.C. Paixão, C.E. Banks, *Microchimica Acta*, 2024, **191**, 96.
- [24] E. Sigley, C. Kalinke, R.D. Crapnell, M.J. Whittingham, R.J. Williams, E.M. Keefe, B.C. Janegitz, J.A. Bonacin, C.E. Banks, *ACS Sustain Chem Eng*, 2023, **11**, 2978.
- [25] J.S. Stefano, L.R.G. e Silva, B.C. Janegitz, *Microchimica Acta*, 2022, **189**, 414.
- [26] J.M. Petroni, M.M. Neves, N.C. de Moraes, R.A.B. da Silva, V.S. Ferreira, B.G. Lucca, *Anal Chim Acta*, 2021, **1167**, 338566.
- [27] K.C. Honeychurch, Z. Rymansab, P. Irvani, *Sens Actuators B Chem*, 2018, **267**, 476.
- [28] I.V.S. Arantes, R.D. Crapnell, E. Bernalte, M.J. Whittingham, T.R.L.C. Paixão, C.E. Banks, *Anal Chem*, 2023, **95**, 15086.
- [29] P.L. dos Santos, V. Katic, H.C. Loureiro, M.F. dos Santos, D.P. dos Santos, A.L.B. Formiga, J.A. Bonacin, *Sens Actuators B Chem*, 2019, **281**, 837-848.
- [30] C. Kalinke, R.D. Crapnell, E. Sigley, M.J. Whittingham, P.R. de Oliveira, L.C. Brazaca, B.C. Janegitz, J.A. Bonacin, C.E. Banks, *Chemical Engineering Journal*, 2023, **467**, 143513.

- [31] C.W. Foster, H.M. Elbardisy, M.P. Down, E.M. Keefe, G.C. Smith, C.E. Banks, *Chemical Engineering Journal*, 2020, **381**, 122343.
- [32] E.M. Richter, D.P. Rocha, R.M. Cardoso, E.M. Keefe, C.W. Foster, R.A.A. Munoz, C.E. Banks, *Anal Chem*, 2019, **91**, 12844.
- [33] M.J. Glowacki, M. Cieslik, M. Sawczak, A. Koterwa, I. Kaczmarzyk, R. Jendrzewski, L. Szynekiewicz, T. Ossowski, R. Bogdanowicz, P. Niedzialkowski, *J. Ryl, Appl Surf Sci*, 2021, **556**, 149788.
- [34] A.F. João, A.L. Squizzato, E.M. Richter, R.A.A. Muñoz, *Anal Bioanal Chem*, 2020, **412**, 2755.
- [35] D.P. Rocha, A.L. Squizzato, S.M. da Silva, E.M. Richter, R.A.A. Munoz, *Electrochim Acta*, 2020, **335**, 135688.
- [36] A.F. João, R.G. Rocha, T.A. Matias, E.M. Richter, J.F.S. Petrucci, R.A.A. Muñoz, *Microchemical Journal*, 2021, **167**, 106324.
- [37] C.L. Manzaneres-Palenzuela, S. Hermanova, Z. Sofer, M. Pumera, *Nanoscale*, 2019, **11**, 12124.
- [38] K. Kwaczyński, O. Szymaniec, D.M. Bobrowska, L. Poltorak, *Sci Rep*, 2023, **13**, 22797.
- [39] C. Kalinke, N.V. Neumsteir, G. de Oliveira Aparecido, T.V. de Barros Ferraz, P.L. dos Santos, B.C. Janegitz, J.A. Bonacin, *Analyst*, 2020, **145**, 1207.
- [40] F. Novotný, V. Urbanová, J. Plutnar, M. Pumera, *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**, 35371.
- [41] R.M. Cardoso, S.V.F. Castro, M.N.T. Silva, A.P. Lima, M.H.P. Santana, E. Nossol, R.A.B. Silva, E.M. Richter, T.R.L.C. Paixão, R.A.A. Muñoz, *Sens Actuators B Chem*, 2019, **292**, 308.
- [42] V.A.O.P. Silva, W.S. Fernandes-Junior, D.P. Rocha, J.S. Stefano, R.A.A. Munoz, J.A. Bonacin, B.C. Janegitz, *Biosens Bioelectron*, 2020, **170**, 112684.
- [43] S.V.F. Castro, A.P. Lima, R.G. Rocha, R.M. Cardoso, R.H.O. Montes, M.H.P. Santana, E.M. Richter, R.A.A. Munoz, *Anal Chim Acta*, 2020, **1130**, 126.
- [44] C. Kalinke, N.V. Neumsteir, P.R. de Oliveira, B.C. Janegitz, J.A. Bonacin, *Anal Chim Acta*, 2021, **1142**, 135.
- [45] R.G. Rocha, J.S. Ribeiro, M.H.P. Santana, E.M. Richter, R.A.A. Muñoz, *Analytical Methods*, 2021, **13**, 1788.
- [46] M.Z.M. Nasir, F. Novotný, O. Alduhaish, M. Pumera, *Electrochem Commun*, 2020, **115**, 106735.
- [47] N. Rohaizad, C.C. Mayorga-Martinez, F. Novotný, R.D. Webster, M. Pumera, *Electrochem Commun*, 2019, **103**, 104.
- [48] K. Sobczak, K. Rudnicki, D.M. Bobrowska, V. Kolivoska, L. Poltorak, *Sens Actuators B Chem*, 2023, **394**, 134360.
- [49] J.S. Stefano, L.R. Guterres e Silva, R.G. Rocha, L.C. Brazaca, E.M. Richter, R.A. Abarza Muñoz, B.C. Janegitz, *Anal Chim Acta*, 2022, **1191**, 339372.
- [50] T.S. Tran, R. Balu, J. Mata, N.K. Dutta, N.R. Choudhury, *Nano Trends*, 2023, **2**, 100011.
- [51] X. Yun, B. Lu, Z. Xiong, B. Jia, B. Tang, H. Mao, T. Zhang, X. Wang, *RSC Adv*, 2019, **9**, 29384.
- [52] A. Ambrosi, M. Pumera, *Chem Soc Rev*, 2016, **45**, 2740.
- [53] X. Tian, J. Jin, S. Yuan, C.K. Chua, S.B. Tor, K. Zhou, *Adv Energy Mater*, 2017, **7**, 1700127.
- [54] R.M. Cardoso, D.M.H. Mendonça, W.P. Silva, M.N.T. Silva, E. Nossol, R.A.B. da Silva, E.M. Richter, R.A.A. Muñoz, *Anal Chim Acta*, 2018, **1033**, 49.
- [55] A.L. Silva, G.M. da Silva Salvador, S.V.F. Castro, N.M.F. Carvalho, R.A.A. Munoz, *Fchem*, 2021, **9**, 684256.
- [56] L.C. Duarte, T.A. Baldo, H.A. Silva-Neto, F. Figueredo, B.C. Janegitz, W.K.T. Coltro, *Sensors and Actuators B Chem*, 2022, **364**, 131850.
- [57] V. Katseli, N. Thomaidis, A. Economou, C. Kokkinos, *Sensors and Actuators B Chem*, 2020, **308**, 127715.
- [58] P. Stelmasczyk, K. Kwaczyński, K. Rudnicki, S. Skrzypek, R. Wietecha-Posłuszny, L. Poltorak, *Microchimica Acta*, 2023, **190**, 182.

- [59] P. Borgul, K. Sobczak, K. Sipa, K. Rudnicki, S. Skrzypek, A. Trynda, L. Poltorak, *Sci Rep*, 2022, **12**, 18615.
- [60] L. Poltorak, K. Rudnicki, V. Kolivoška, T. Sebechlebská, P. Krzyczmonik, S. Skrzypek, *J Hazard Mater*, 2021, **402**, 123411.
- [61] C. Lee, A.C. Taylor, S. Beirne, G.G. Wallace, *Adv Mater Technol*, 2019, **4**, 1900433.
- [62] A. Soo, S.M. Ali, H.K. Shon, *Desalination*, 2021, **520**, 115366.
- [63] W. Zhang, H. Liu, X. Zhang, X. Li, G. Zhang, P. Cao, *Adv Funct Mater*, 2021, **31**, 2104909.
- [64] M. Chojińska, V. Hrdlička, H. Dejmková, J. Fischer, L. Míka, E. Vaněčková, V. Kolivoška, T. Navrátil, *Biosensors (Basel)*, 2022, **12**, 308.
- [65] N. Vidakis, M. Petousis, E. Velidakis, L. Tzounis, N. Mountakis, O. Boura, S.A. Grammatikos, *Advanced Composite Materials*, 2022, **31**, 630.
- [66] A.H. Espera, A.D. Valino, J.O. Palaganas, L. Souza, Q. Chen, R.C. Advincula, *Macromol Mater Eng*, 2019, **304**, 1800718.
- [67] I.T.S. Heikkinen, C. Kauppinen, Z. Liu, S.M. Asikainen, S. Spoljaric, J. V Seppälä, H. Savin, J.M. Pearce, *Addit Manuf*, 2018, **23**, 99.

Praca wpłynęła do Redakcji 8 kwietnia 2024 r.

ZIELONE METODY PRZYGOTOWANIA PRÓBEK DO CELU ANALIZY CHROMATOGRAFIĄ CIECZOWĄ

GREEN SAMPLE PREPARATION METHODS FOR ANALYSIS BY LIQUID CHROMATOGRAPHY

Oktawia Kalisz¹, Marek Tobiszewski², Szymon
Bocian^{1*}

- 1. Katedra Chemii Środowiska i Bioanalizy, Wydział Chemii Uniwersytet
Mikolaja Kopernika w Toruniu ul. Gagarina 7, 87-100
e-mail: bocian@chem.umk.pl
- 2. Katedra Chemii Analitycznej, Wydział Chemiczny i Centrum Eko-Tech,
Politechnika Gdańska, ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Zielone techniki mikroekstrakcji

1.1. Ekstrakcja do fazy stałej

1.2. Ekstrakcja do fazy ciekłej

1.3. Ekstrakcja membranowa

2. Inne techniki ekstrakcyjne

3. Innowacyjne rozpuszczalniki i sorbenty

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Oktawia Kalisz – w 2023 roku uzyskała tytuł zawodowy magistra chemii medycznej. Obecnie wykonuje doktorat w Katedrze Chemii Środowiska i Bioanalitiky Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod opieką dr hab. Szymona Bociana, prof. UMK. Jej badania skupiają się na syntezie nowych faz stacjonarnych do technik chromatograficznych umożliwiających przeprowadzanie rozdzielania przy użyciu zielonych rozpuszczalników. Jej zainteresowania naukowe dotyczą również rozwoju przyjaznych dla środowiska procedur analitycznych wykorzystujących alternatywne rozpuszczalniki.



<https://orcid.org/0009-0002-0676-2703>

Dr hab. Marek Tobiszewski, prof. PG – w 2012 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych (promotor – prof. dr hab. inż. Jacek Namieśnik), a w 2017 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego. Rozprawa habilitacyjna została nagrodzona przez Komitet Chemii Analitycznej PAN. Obecnie pracuje jako profesor uczelni w Katedrze Chemii Analitycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej. Jest laureatem Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. Autor ponad 80 publikacji z zakresu zielonej chemii analitycznej.



<https://orcid.org/0000-0002-9046-1649>

Dr hab. Szymon Bocian, prof. UMK – w 2011 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych (promotor – prof. dr hab. Bogusław Boguszewski), a w 2016 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego. Rozprawa habilitacyjna została nagrodzona przez Komitet Chemii Analitycznej PAN. Obecnie pracuje jako profesor uczelni w Katedrze Chemii Środowiska i Bioanalitiky Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Jest laureatem Stypendium „Start” Fundacji na rzecz Nauki Polskiej oraz Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców. Autor 87 publikacji z zakresu chromatografii cieczowej, syntezy faz stacjonarnych do chromatografii cieczowej i opisu zjawisk powierzchniowych zachodzących w układzie chromatograficznym.



<https://orcid.org/0000-0003-3936-447X>

ABSTRACT

In the context of green chemistry, modern sample preparation methods in liquid chromatography play a key role in minimizing environmental impact, reducing solvent consumption and reducing analysis time and costs. Analytical procedures related to sample preparation are an important step, both in terms of time consumption and the possibility of errors or contamination.

One of the important trends in green methods is the use of direct chromatographic techniques, which eliminate the need to use solvents and other materials. Despite their benefits, there is a challenge in analyzing complex samples. In order to minimize these challenges, the focus was on miniaturization and automation of sample preparation processes. Techniques such as solid-phase extraction are gaining popularity, enabling efficient separation of analytes. Progress in the field of solid-phase microextraction and other modern techniques, such as extraction using a mobile sorption element or hollow fiber liquid phase microextraction, enable precise analysis while minimizing the consumption of solvents.

The field of sample preparation is also being revolutionized by alternative solvents such as ionic liquids, supercritical fluids and deep eutectic solvents. Another important aspect is techniques that accelerate the extraction process, such as extraction assisted by microwave radiation and ultrasounds.

Green sample preparation methods in liquid chromatography are moving towards a sustainable and efficient approach, using innovative techniques, minimizing solvent consumption and increasing automation. These advances are crucial to achieving green chemistry goals, reducing the ecological footprint and speeding up analytical processes.

Keywords: green sample preparations, microextraction, green chemistry

Słowa kluczowe: zielone metody przygotowania próbek, mikroekstrakcja, zielona chemia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

GAC	– zielona chemia analityczna (ang. <i>green analytical chemistry</i>)
HPLC	– wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
SPE	– ekstrakcja do fazy stałej (ang. <i>solid-phase extraction</i>)
SPME	– mikroekstrakcja do fazy stacjonarnej (ang. <i>solid-phase microextraction</i>)
MEPS	– mikroekstrakcja do upakowanego sorbentu (ang. <i>microextraction by packed sorbent</i>)
SBSE	– ekstrakcja za pomocą ruchomego elementu sorpcyjnego (ang. <i>stir bar sorptive extraction</i>)
DVB	– diwinylobenzen (ang. <i>divinylbenzene</i>)
PDMS	– polidimetylosiloksan (ang. <i>polydimethylsiloxane</i>)
LPME	– mikroekstrakcja do fazy ciekłej (ang. <i>liquid-phase microextraction</i>)
SDME	– mikroekstrakcja do pojedynczej kropli (ang. <i>single-drop microextraction</i>)
HF-LPME	– mikroekstrakcja poprzez membranę do fazy ciekłej (ang. <i>hollow fiber liquid phase microextraction</i>)
DLLME	– dyspersyjna mikroekstrakcja w układzie ciecz-ciecz (ang. <i>dispersive liquid-liquid microextraction</i>)
SLM	– unieruchomione membrany ciekłe (ang. <i>support liquid membranes</i>)
SLME	– ekstrakcja membranowa z użyciem unieruchomionych membran ciekłych (ang. <i>supported liquid membrane extraction</i>)
MMLLE	– ekstrakcja ciecz-ciecz z użyciem membrany mikroporowatej (ang. <i>microporous membrane liquid-liquid extraction</i>)
PTFE	– politetrafluoroetylen (ang. <i>polytetrafluoroethylene</i>)
EME	– ekstrakcja elektromembranowa (ang. <i>electromembrane extraction</i>)
MAE	– ekstrakcja wspomagana promieniowaniem mikrofalowym (ang. <i>microwave-assisted extraction</i>)
UAE	– ekstrakcja wspomagana ultradźwiękami (ang. <i>ultrasound-assisted extraction</i>)
NADES	– naturalne ciecze głęboko eutektyczne (ang. <i>natural deep eutectic solvent</i>)
SFE	– ekstrakcja płynem w stanie nadkrytycznym (ang. <i>supercritical fluid extraction</i>)
SWE	– ekstrakcja wodą w stanie podkrytycznym (ang. <i>subcritical water extraction</i>)
IL	– ciecze jonowe (ang. <i>ionic liquids</i>)
DES	– ciecze głęboko eutektyczne (ang. <i>deep eutectic solvents</i>)
SUPRAS	– rozpuszczalniki supramolekularne (ang. <i>supramolecular solvents</i>)

WPROWADZENIE

Dynamiczny postęp w nauce i technologii trwający od połowy XX w. przyniósł nie tylko rozwój gospodarczy, lecz także widoczne pogorszenie stanu środowiska, zaznaczone zmianami klimatycznymi. Sektor chemiczny jako jeden z głównych producentów odpadów znacząco przyczynia się do zanieczyszczania środowiska. W obliczu tych wyzwań pojawia się coraz większa świadomość ludzi w zakresie dbania o środowisko. Stąd też w naukach chemicznych rozpowszechniły się pojęcia takie jak zielona, zrównoważona lub czysta chemia, których celem jest m. in. zachęcanie społeczności naukowej do opracowania bardziej zrównoważonych i przyjaznych dla środowiska procesów chemicznych [1–3]. Koncepcję zielonej chemii, przedstawioną po raz pierwszy przez Paula Anastasa i Johna Warnera w 1998 roku, opierającą się na wykorzystywaniu takich technik i metod, które ograniczają wytwarzanie szkodliwych odpadów, można zastosować również w innych poddziedzinach chemii. Jedną z nich jest zielona chemia analityczna (ang. *green analytical chemistry*, GAC) poszukująca rozwiązań na minimalizowanie szkodliwego wpływu procedur analitycznych, zarówno na etapie przygotowania próbki jak i samej analizy, na środowisko, ludzkie zdrowie oraz zwiększenie bezpieczeństwa chemicznego [4]. Obecnie do oznaczania wielu związków w przemyśle farmaceutycznym, spożywczym czy też w analizie próbek środowiskowych wykorzystuje się wysokosprawną chromatografię cieczową (ang. *high-performance liquid chromatography*, HPLC). Popularność tej techniki z punktu widzenia zielonej chemii stawia liczne wyzwania przed badaczami i analitykami z powodu zużywania dużych ilości rozpuszczalników organicznych i zwraca uwagę na konieczność rozwoju również zielonych metod przygotowania próbek, które są z nią kompatybilne.

Spśród etapów procedury analitycznej najwięcej czasu poświęca się na przygotowanie próbki, ponadto jest to również etap, podczas którego popełnia się najwięcej błędów oraz zużywa duże ilości odczynników, przez co często jest on najbardziej obciążający dla środowiska [5–7]. Nowe techniki stosowane do przygotowania próbki odgrywają niezwykle istotną rolę, szczególnie gdy konieczna jest analiza chromatograficzna próbek o złożonych składach matrycy [6,8]. W duchu zielonej chemii, przeniesienie się od tradycyjnych, czasochłonnych metod ku bezpośrednim technikom chromatograficznym oraz technikom mikroekstrakcji staje się koniecznością. Te techniki nie tylko eliminują zużycie rozpuszczalników i innych materiałów, takich jak sorbenty, ale również oparte są na automatyzacji, co pozwala na uproszczenie całych procedur, minimalizuje ryzyko błędów, oszczędza czas i zużycie energii. Z tych powodów rozpowszechnianie zielonych metod przygotowania próbek, szczególnie w kontekście chromatografii cieczowej, staje się priorytetem [9,10].

Do oceny wpływu metod analitycznych, w tym przygotowania próbek i technik ekstrakcji, na środowisko, koniecznym było stworzenie specjalnych metryk. Narzędzia

takie jak AGREE wraz z AGREEprep, GAPI, SPMS i Eco-scale są bardziej bezpośrednio ukierunkowane na ocenę ekologiczności i umożliwiają analizę zrównoważoności konkretnych etapów procedury, podczas gdy inne, takie jak NEMI czy ChlorTox, zapewniają szerszą ocenę środowiskową [10–13].

Analityczna Eco-Scale w sposób półilościowy ocenia metody analityczne przypisując punkty karne różnym aspektom metody, w tym rodzajowi i ilości odczynników, zużyciu energii, zagrożeniom zawodowym i wytwarzaniu odpadów. Punkty odejmowane są od 100, a więc im wyższy wynik tym bardziej zrównoważona jest analizowana procedura [10].

GAPI (ang. *green analytical procedure index*) to holistyczne narzędzie, które ocenia ekologiczność całych procedur analitycznych. Do oceny wykorzystuje piktogram złożony z pięciu pentagramów oraz skalę opartą na kolorach zielonym, żółtym i czerwonym [14].

Kalkulator analityczny GREENess (AGREE) opiera się na kryteriach oceny stworzonych na podstawie 12 zasad GAC, którym przypisano odpowiednie wagi. Posiada on również skalę 0 – 1 odzwierciedloną w kolorach czerwonym, żółtym i zielonym. System ten do oceny stopnia zazielenienia wykorzystuje oprogramowanie, które generuje piktogram z oceną każdego parametru z osobna oraz oceną końcową badanej metody analitycznej. AGREE jest narzędziem uniwersalnym i elastycznym. AGREEprep to z kolei specjalistyczna adaptacja narzędzia AGREE, skupiona na ocenie zieloności etapu przygotowania próbek, z naciskiem na zgodność z GAC [11,15].

Innym narzędziem bezpośrednio dostosowanym do oceny technik przygotowywania próbek jest SPMS (ang. *sample preparation metric of sustainability*), które analizuje każdy aspekt procesu przygotowania próbek przyznając ocenę w skali od 0 do 10. Zarówno AGREEprep jak i SPMS przedstawiają wynik w formie graficznej, rozpatrując każdy z parametrów osobno i podając sumaryczną ocenę liczbowo i kolorystycznie [11,12].

Wykorzystanie narzędzi do oceny całych procedur analitycznych jak i ich poszczególnych etapów pozwala na zrozumienie, jakie czynniki mają największy wpływ na poprawę ich ekologiczności. Są one również potrzebne do porównania wpływu różnych metod na środowisko, co umożliwi podejmowanie lepszych decyzji mających na celu zmniejszenie ogólnego śladu ekologicznego praktyk laboratoryjnych.

1. ZIELONE TECHNIKI MIKROEKSTRAKЦИИ

1.1. EKSTRAKCIJA DO FAZY STAŁEJ

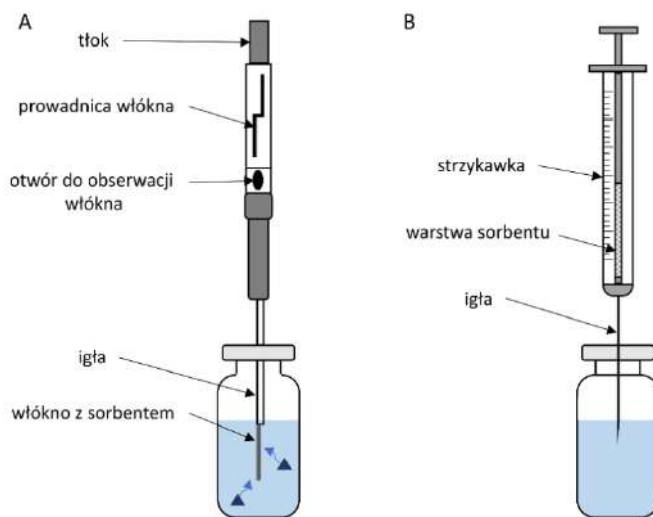
Przygotowanie próbki stanowi kluczowy etap analizy chemicznej, a techniki ekstrakcji, takie jak ekstrakcja do fazy stałej (ang. *solid-phase extraction*, SPE), odgrywają istotną rolę w tej procedurze. Technika SPE składa się z czterech kluczowych etapów. Najpierw odbywa się kondycjonowanie złoża sorbentu z wykorzystaniem odpowiedniego rozpuszczalnika. Następnie roztwór próbki przepuszczany jest przez kolumnkę ekstrakcyjną wypełnioną sorbentem, gdzie anality adsorbują się na złożu. Trzeci etap polega na przemywaniu złoża w celu wyeliminowania niepotrzebnych składników matrycy. Ostatnim etapem jest elucja wybranych analitów odpowiednim rozpuszczalnikiem [16,17]. SPE znalazło szerokie zastosowanie w analizie wielu związków z różnorodnych matryc, ponieważ umożliwia selektywne zatrzymywanie śladowych ilości analitów oraz ich wzbogacenie. SPE oferuje szereg ważnych korzyści, zmniejsza zużycie i narażenie na rozpuszczalniki i daje możliwość łatwej automatyzacji. Skuteczna regeneracja sorbentu po ekstrakcji może znacznie zwiększyć liczbę możliwych ekstrakcji. Regularne i prawidłowe oczyszczenie kolumnek jest więc kluczowe dla ich dłuższej trwałości i znacząco ogranicza ilości generowanych odpadów [7,16].

Rozwój techniki SPE zaowocował miniaturyzacją i automatyzacją procesu ekstrakcji, prowadząc do powstania nowych metod, takich jak mikroekstrakcja do fazy stacjonarnej (ang. *solid-phase microextraction*, SPME), mikroekstrakcja do upakowanego sorbentu w strzykawce (ang. *microextraction by packed sorbent*, MEPS) oraz ekstrakcja za pomocą ruchomego elementu sorpcyjnego (ang. *stir bar sorptive extraction*, SBSE) [6,9].

Mikroekstrakcja do fazy stacjonarnej to stosunkowo nowa technika, w której pobieranie próbki, ekstrakcja i wzbogacenie analitów zachodzi jednoetapowo [1,18]. W SPME sorpcja analitów z roztworu próbki zachodzi na włóknie kwarcowym lub szklanym pokrytym fazą stacjonarną. Włókno to umieszczone jest na igle znajdującej się w obudowie strzykawki (Rys. 1A). Sorpcja analitów może odbywać się bezpośrednio z próbki, wtedy włókno umieszczone jest w roztworze próbki (ang. *direct immersion*, DI-SPME) lub z gazowej przestrzeni nad próbką, gdy włókno znajduje się w fazie nadpowierzchniowej próbki ciekłej lub stałej (ang. *headspace*, HS-SPME). Następnie przeprowadza się desorpcję poprzez przeniesienie włókna do przyrządu analitycznego, najczęściej chromatografu gazowego. Jednak SPME doskonale sprawdza się również w połączeniu z wysokosprawną chromatografią ciecząową do analizy związków nielotnych oraz niestabilnych termicznie. W takiej konfiguracji do desorpcji konieczne jest

wykorzystanie niewielkiej ilości rozpuszczalnika [7,9,19,20]. Do najczęściej stosowanych w SPME faz stacjonarnych należą: polisiloksany (polidimetylosiloksan, mieszanina polidimetylosiloksanu i diwinylobenzenu), poliakrylany i kopolimery (np. carbowax/DVB) [18,20]. SPME jest przykładem metody znacząco ograniczającej zużycie rozpuszczalników, wyróżnia się prostotą, wysoką czułością (dzięki której technika ta jest powszechnie stosowana w analizie śladowej), stosunkowo niskim kosztem aparatury, krótkim czasem ekstrakcji oraz możliwością łatwego połączenia z systemami chromatograficznymi [7,19].

Kolejną, bardziej zieloną alternatywą dla konwencjonalnego SPE, charakteryzującą się jednocześnie innowacyjnym podejściem, jest mikroekstrakcja do upakowanego sorbentu w strzykawce [9]. W MEPS złożone sorbentu jest zintegrowane ze strzykawką, co odróżnia tę technikę od SPME [7]. Proces rozpoczyna się od umieszczenia kilku miligramów sorbentu między dwa filtry polietylenowe w mikrostrzykawce. Po kondycjonowaniu kolumny, ciekłą próbkę przepuszcza się przez sorbent, wielokrotnie naciągając i wypuszczając ciecz, aż wymagana ilość analitu zostanie zatrzymana na fazie stacjonarnej (Rys. 1B). W przeciwieństwie do SPE roztwór przepływa dwukierunkowo (w górę i w dół) co zapewnia lepszą interakcję między składnikami próbki a sorbentem i pozwala na ekstrakcję analitów z dużą wydajnością. Wyekstrahowane związki są następnie eluowane rozpuszczalnikiem organicznym bezpośrednio do dozownika chromatografu [9,10,21]. W MEPS wykorzystuje się popularne sorbenty na bazie krzemionki, polimery (np. polidwinylobenzen) a także nowoczesne sorbenty takie jak polimery z nadrukiem molekularnym [20]. MEPS charakteryzuje się czasem ekstrakcji jeszcze krótszym niż w przypadku techniki SPME, wysokimi wartościami współczynnika odzysku oraz niewielką wymaganą objętością próbki i zużyciem rozpuszczalnika (do kilkudziesięciu μl). MEPS staje się coraz bardziej popularny w analizie śladowej ze względu na swoją wydajność, czułość i opłacalność. Niewątpliwą zaletą jest również możliwość pełnej automatyzacji [6,21].

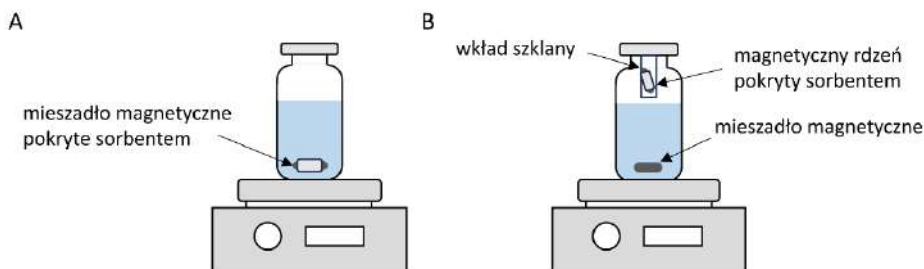


Rysunek 1. Schemat przyrządu do mikroekstrakcji do fazy stacjonarnej (A) oraz mikroekstrakcji do upakowanego sorbentu w strzykawce (B).

Figure 1. Schematic of the device for solid-phase microextraction (A) and microextraction by packed sorbent in a syringe (B).

Ekstrakcja za pomocą ruchomego elementu sorpcyjnego to technika wykorzystująca pręt magnetyczny (mieszadło) znajdujący się w szklanej osłonie, który wprawiany jest w ruch poprzez mieszadło magnetyczne [22,23]. Zewnętrzną warstwę mieszadła stanowi sorbent – zwykle polidimetylosiloksan (PDMS). Podczas ekstrakcji pręt może być zanurzony w roztworze lub znajdować się w gazowej fazie nadpowierzchniowej (poprzez umieszczenie go w obudowie przymocowanej do górnej części naczynka) (Rys. 2) [20,24]. Obracając się w objętości próbki, powoduje, że anality ulegają sorpcji, następnie mieszadło zostaje usunięte z roztworu i anality zostają poddane desorpcji termicznej lub z wykorzystaniem rozpuszczalnika organicznego [7]. Rozmiar mieszadła zależy od objętości próbki, a jego długość mieści się w przedziale od 10 do 40 mm [24]. SBSE jest techniką łatwą w zastosowaniu, zapewnia dużą selektywność i czułość oraz zużywa niewielkie ilości rozpuszczalników, co wpisuje się w trendy zielonej chemii. Ponadto charakteryzuje się dużą wydajnością, ponieważ pojemność sorpcyjna mieszadła jest nawet 250-krotnie większa od tej, którą zapewnia włókno ekstrakcyjne w technice SPME. SBSE jest również dość popularny w analizie śladowej, szczególnie w przypadku próbek środowiskowych, spożywczych i biologicznych [22–24]. Główną wadą tej techniki jest to, że liczba dostępnych na rynku rodzajów powłok jest ograniczona do, przede wszystkim, PDMS,

poliakrylanu i kopolimeru glikolu etylenowego z PDMS, które pozwalają na oznaczanie związków niepolarnych. W przypadku ekstrakcji polarnych analitów konieczne jest opracowanie nowych materiałów [20,23].



Rysunek 2. Zestaw do ekstrakcji za pomocą ruchomego elementu sorpcyjnego znajdującego się bezpośrednio w próbce (A) oraz w gazowej fazie nadpowierzchniowej (B).

Figure 2. Set for stir bar sorptive extraction using a mobile sorption element located directly in the sample (A) and in the headspace gas phase (B).

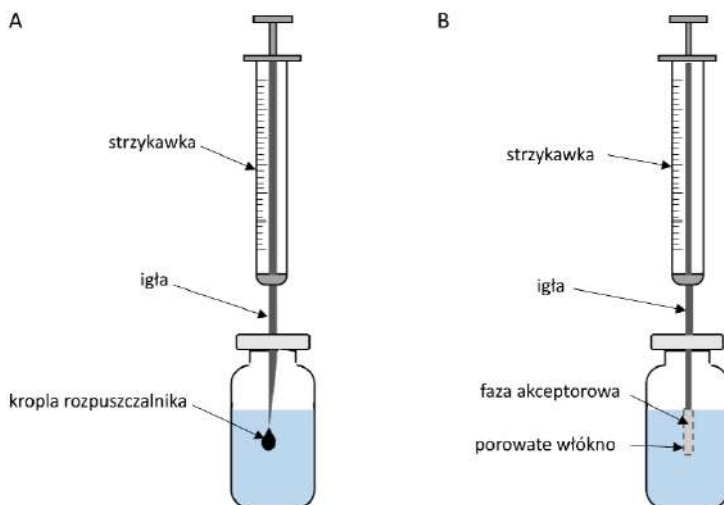
1.2. EKSTRAKCJA DO FAZY CIEKLEJ

Wprowadzając zasady zielonej chemii w technikach ekstrakcji w układzie ciecz – ciecz można zauważyć dążenie do zmniejszania objętości rozpuszczalników poprzez rozwój technik mikroekstrakcji do fazy ciekłej (ang. *liquid-phase microextraction*, LPME), do których należą mikroekstrakcja do pojedynczej kropli (ang. *single-drop microextraction*, SDME), mikroekstrakcja poprzez membranę do fazy ciekłej (ang. *hollow fiber liquid phase microextraction*, HF-LPME) oraz dyspersyjna mikroekstrakcja w układzie ciecz-ciecz (ang. *dispersive liquid-liquid microextraction*, DLLME). Wszystkie rodzaje LPME wykorzystują rozpuszczalniki organiczne w objętości mikrolitrów, co pozwala ograniczyć ilość generowanych ścieków. Ponadto, w przypadku wymienionych technik rozpuszczalnikowych istnieje możliwość ponownego wykorzystania cieczy ekstrahującej poprzez jej odzysk i oczyszczanie metodą filtracji, destylacji lub ekstrakcji ciecz-ciecz. Te metody oczyszczania również mogą być zgodne z zasadami zielonej chemii, pod warunkiem, że są stosowane w sposób efektywny energetycznie (destylacja przy niższych temperaturach lub wykorzystanie systemów odzysku ciepła) i z minimalizacją szkodliwych odpadów (poprzez wybór rozpuszczalników o mniejszym wpływie na środowisko) [1,6,24–26].

Mikroekstrakcja do pojedynczej kropli to stosunkowo prosta technika, która polega na ekstrakcji składników próbki do kropli rozpuszczalnika zawieszanej na końcu igły strzykawki. Anality dyfundują do kropli o objętości kilku mikrolitrów,

po czym jest ona wciągnięta do strzykawki, a następnie wstrzyknięta do dozownika chromatografu (Rys. 3A) [20,27]. Kropla rozpuszczalnika może być bezpośrednio zanurzona w próbce (ang. *direct immersion single drop microextraction*, DI-SDME), wtedy ekstrakcja następuje przez podział analitu między dwie ciekłe fazy, lub też w przypadku lotnych analitów, z próbki ciekłej znajdującej się w fazie gazowej, kropla rozpuszczalnika może być umiejscowiona nad powierzchnią próbki (ang. *headspace single drop microextraction*, HS-SDME) [7,9,26]. Jak w każdej innej technice ekstrakcyjnej proces zależy od współczynnika podziału między dwiema fazami ciekłymi lub fazą ciekłą (rozpuszczalnikiem ekstrakcyjnym) i fazą gazową zawierającą analit [27]. Warunkiem przeprowadzenia ekstrakcji jest większa rozpuszczalność analitu w rozpuszczalniku ekstrahującym niż w próbce. Główną wadą SDME jest niestabilność kropli, jeśli ulegnie ona odparowaniu do fazy nadpowierzchniowej, rozpuszczeniu w próbce wodnej lub oderwaniu od końcówki igły strzykawki, cały proces ekstrakcji należy powtórzyć, ponadto jest to technika trudna do zautomatyzowania [7,24,27].

Problem niestabilnej kropli w SDME rozwiązano wprowadzając technikę HF-LPME, w której rozpuszczalnik ekstrahujący znajduje się wewnątrz porowatego włókna umiejscowionego na końcu igły strzykawki (Rys. 3B). Technika ta występuje w dwóch układach: dwufazowym HF(2)-LPME oraz trójfazowym HF(3)-LPME [7,28,29]. W HF(2)-LPME anality są ekstrahowane z próbki wodnej bezpośrednio do hydrofobowej, organicznej fazy akceptorowej wypełniającej pory polimerowego włókna oraz przestrzenie w jego wnętrzu. Z kolei trójfazowe HF-LPME wykorzystuje do ekstrakcji unieruchomione membrany ciekłe (ang. *supported liquid membranes*, SLM). Anality znajdujące się w wodnej próbce są ekstrahowane przez rozpuszczalnik organiczny unieruchomiony w membranie, aby następnie przeniknąć do akceptorowej fazy wodnej znajdującej się we wnętrzu włókna [9,25,30,31]. Duże zastosowanie w technice HF-LPME znalazły porowate membrany polipropylenowe w postaci włókna kapilarnego. Technika ta umożliwia dużą selektywność procesu poprzez dobór odpowiedniej cieczy ekstrahującej oraz rodzaju włókna. W porównaniu z tradycyjną ekstrakcją ciecz-ciecz zapewnia zadowalającą czułość oznaczeń, znacznie mniejsze zużycie rozpuszczalników ekstrahujących, ponadto jest prosta i niedroga [28,30,32].



Rysunek 3. Schemat przyrządu do mikroekstrakcji do pojedynczej kropli (A) oraz mikroekstrakcji poprzez membranę do fazy ciekłej (B).

Figure 3. Schematic of the device for single-drop microextraction (A) and hollow fiber liquid phase microextraction (B).

Dyspersyjna mikroekstrakcja w układzie ciecz-ciecz to technika wykorzystująca trójskładnikowy układ: rozpuszczalnik dyspergujący, rozpuszczalnik ekstrahujący oraz próbkę wodną [26]. Dynamiczne zadozowanie kilku mililitrów mieszaniny rozpuszczalników do próbki ciekłej zawierającej anality umożliwia formowanie się wielu kropeł ekstrahenta w roztworze próbki co zwiększa powierzchnię kontaktu pomiędzy rozpuszczalnikiem ekstrahującym (fazą akceptorową), a próbką, tym samym powodując, że stan równowagi w roztworze ustala się bardzo szybko [6,27,28]. Skutkuje to znacznym skróceniem czasu trwania ekstrakcji w porównaniu do SDME i HF-LPME. Rozdzielenie fazy ekstrakcyjnej od fazy wodnej odbywa się poprzez odwirowanie mętnego roztworu. Ekstrakt pobiera się mikrostrzykawką i poddaje analizie chromatograficznej. Technika DLLME stosowana jest w analizie śladowej, wyróżnia się prostotą, szybkością oraz dużymi wartościami współczynnika wzbogacania. Każda z przedstawionych technik ekstrakcji ciecz-ciecz również znajduje zastosowanie w ekstrakcji śladowych ilości analitów ze złożonych matryc [9,10,28].

1.3. EKSTRAKCJA MEMBRANOWA

Wśród technik zgodnych z zasadami zrównoważonego rozwoju szczególnie miejsce zajmuje ekstrakcja membranowa, w której do procesu rozdzielania substancji chemicznych wykorzystuje się membrany pełniące rolę przegrody zdolnej do selektywnego transportu cząsteczek pomiędzy fazą zasilającą (donorową) a odbierającą (akceptorową). Do ekstrakcji stosuje się najczęściej membranę nieporowatą (półprzepuszczalną) w fazie ciekłej lub stałej (głównie jako polimer impregnowany za pomocą cieczy), którą umieszcza się między dwiema fazami, najczęściej ciekłymi [7,20,33]. Wśród membranowych technik ekstrakcji analitów z punktu widzenia zielonej chemii warto zwrócić uwagę na ekstrakcję membranową z wykorzystaniem unieruchomionych membran ciekłych (ang. *supported liquid membrane extraction*, SLME), ekstrakcję ciecz-ciecz z wykorzystaniem membrany mikroporowatej (ang. *microporous membrane liquid-liquid extraction*, MMLLE) oraz ekstrakcję elektromembranową (ang. *electromembrane extraction*, EME). Są to techniki, których zasada działania jest zbliżona do HF-LPME [1,31,33].

W przypadku ekstrakcji z wykorzystaniem unieruchomionych membran ciekłych zasada działania jest taka sama jak dla trójfazowego układu w HF-LPME. Siłą napędową procesu stanowi różnica stężeń analitu między dwiema wodnymi fazami: donorową i akceptorową, oddzielonymi membraną, której pory wypełnione są rozpuszczalnikiem organicznym [1,34]. Dla utrzymania różnicy stężeń między tymi fazami, substancje rozpuszczone muszą istnieć w dwóch formach, np. niejonowej w fazie donorowej i jonowej w fazie akceptorowej, gdzie powinny być nieodwracalnie wychwytywane. Można to osiągnąć regulując pH w obu fazach wodnych [7,20]. Technika MMLLE zachodzi na tej samej zasadzie co dwufazowe HF-LPME i opiera się na podziale analitów pomiędzy fazę wodną i organiczną. Fazą akceptorową jest niemieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny, który wypełnia pory membrany. Technika ta może być realizowana z wykorzystaniem np. hydrofobowych membran z politetrafluoroetylenem (PTFE) lub polipropylenu, stosowanych zarówno w technice SLME jak i MMLLE [7,34]. Przedstawione techniki ekstrakcji membranowej uzupełniają się, gdyż MMLLE pozwala na ekstrakcję i wzbogacenie związków, których nie można wyekstrahować za pomocą SLME [20,31].

Procedura ekstrakcji elektromembranowej jest podobna do trójfazowego HF-LPME. Jednak technika ta wykorzystuje prąd stały jako siłę napędową do migracji naładowanych cząstek z fazy donorowej do fazy akceptorowej poprzez unieruchomioną membranę ciekłą. Do migracji analitów wykorzystuje się dwie elektrody platynowe, jedna z nich jest umieszczana w próbce, a druga wewnątrz

włókna w fazie akceptorowej. W celu zajścia elektromigracji konieczne jest, aby elektroda umieszczona w fazie akceptorowej była przeciwnie naładowana w stosunku do ekstrahowanych związków [7,29,32]. Do zalet ekstrakcji elektromembranowej należy zwiększenie szybkości ekstrakcji analitów z roztworu próbki w porównaniu do HF-LPME, co wynika z wykorzystania pola elektrycznego, niewielkie zużycie rozpuszczalników, niska cena oraz wysoka zdolność wzbogacania analitów [35].

Przedstawione techniki ekstrakcji membranowej, charakteryzujące się ograniczonym zużyciem rozpuszczalników, miniaturyzacją oraz jednoetapowym przebiegiem, doskonale wpisują się w koncepcję zielonej chemii. Odznaczają się również wysoką czułością i selektywnością co czyni je przydatnymi technikami podczas ekstrakcji związków z próbek biologicznych i środowiskowych.

Tabela 1. Przykłady technik ekstrakcyjnych wykorzystujących rozwiązania wpisujące się w założenia zielonej chemii.
Table 1. Examples of extraction techniques employing solutions that comply with the principles of green chemistry.

Technika ekstrakcji	Anality	Rodzaj próbki	Warunki ekstrakcji	Technika analizy czysta	Ocena „zieloności”	Ref.
SPE	kofeina	herbathy	Ekstrakt herbaciany przygotowano poprzez dodanie do próbki 100 ml H ₂ O (90 °C); do ekstrakcji 1 ml próbki polimerowy adsorbent (Strata™-X) kondygnowano 2,5 ml H ₂ O i 2,5 ml etanolu, przemyto 2 ml H ₂ O i eluowano 3 × 1 ml etanolem 200 µl próbki w H ₂ O (pH 4,5) ekstrahowano z wykorzystaniem 5 mg adsorbentu, wiotrowanie, przemywanie 200 µl H ₂ O (pH 4,5), elucja 200 µl CH ₃ COONH ₄ (pH 9), wiotrowanie	UHPLC-UV	0,78 ¹ ; 0,77 ²	[36]
DSPE	nukleotydy	suplementy diety	Kapilarnie pokrytą fazą zamocowano w pełni iniekcyjnej autosampler: osocze zmieszano z acetonitrylem w stosunku 1:2 (v/v), próbkę wortekosowano i zwirowano (20 min, 3000 obr./min) do 0,5 ml supernatantu dodano 0,5 ml butanu boranowego (0,05 mol/l, pH 9) i wortekosowano; 100 µl próbki poddano 15 cyklom pobierania i dozowania przez kapilarnie z prędkością 31,5 µl/min	UHPLC-DAD	0,88 ¹	[37]
SPME w rurce	6 leków przeciwdepresyjnych	ludzkie osocze		HPLC-UV	-	[38]
MEFS	andrografolid i jego pochodne	surowica ludzka	Łgłe strzykawki wyposażoną w sorbent HDVB i SDVB kondygnowano 300 µl metanolu i 300 µl H ₂ O, ekstrakcja 100 µl próbki, przemywanie 100 µl H ₂ O i 200 µl mieszaniny H ₂ O:metanol (90:10, v/v), elucja 700 µl metanolu	UHPLC-DAD-QqQ-MS/MS	0,8 ²	[39]
SRSE	17-hydroksyprogesteron	woda z krmn, woda ze studni i próbki moczu	Mieszadło umieszczono w 10 ml roztworu próbki z 20% NaCl na 80 min, w temp. 25 °C i przy prędkości mieszania 750 obr./min, pier mieszający wyjęto z roztworu, osuszono i umieszczono w 250 µl MeOH:ACN 50:50 v/v i poddano sonikacji przez 30 min w temp. 50 °C	HPLC-UV	0,67 ² ; 1,86 ³	[40]
SDME	metrybuzyna, dichlorofos i fenion	mocz	Związki ekstrahowano z 10 ml próbki moczu zawierającej 10 i 15% NaCl, pH 6 i 8) wykorzystując 4 µl cieczy gędkocho eutektycznej CHCl ₃ Ph (1:2) podczas 6 min mieszania Ekstrakt gędkocho przygotowano poprzez dodanie do próbki butanu fosforowego (0,05 mol/l, pH 6) i mieszano (1000 obr./min), a następnie ekstrahowano pestycydy z próbki; gleby przez 15 minut; roztwór odwirowano, a supernatant został użyty do ekstrakcji; dwufazowy system HF-LPME wykorzystywał włókno z polipropylenu z 20 µl roztworu akceptorowego (oktanolu), które umieszczono w 5 µl próbki na 30 min	HPLC-UV	-	[41]
HF-LPME	13 pestycydów	gleba		LC-ESI-MS	0,67 ¹	[42]
LPME	90 substancji zasadowych (leki i	ludzkie osocze	Ekstrakcje przeprowadzono z 125 µl osocza, rozcieńczonego 150 µl 500 mM wodoroorganem sodu, przez 7 µl oleju sezamowego jako ciepla membranę	UHPLC-MS/MS	0,72 ¹	[43]

	metaboliły endogenne) metyloparyben, cetyloparyben, propyloparyben, izopropyloparyben, benzofenon i benzofenon-3	produkty do higieny osobistej	(odpapatwowany na membranie polipropylenowej) i do 3000 µl 10 mM kwasu cytrynowego pełniącego rolę akceptora; ekstrakcję prowadzono przez 120 min przy 900 obr./min 30 µl chloroku oksyloangwinydynamowego (jako środka powierzchniowo czynnego na bazie DL) dodano do 10 ml próbki (pH 5), wytrząsano, dodano 45 µl bis(trifluorometylo)sulfonilofenylimida litu (odczynnik anionowywymienny), wortekowano, odwirowano (5 min, 3500 obr./min), mikrotropkę zebrano strzykawką i rozcieńczono do 60 µl acetonitrylem	HPLC-DAD	8,11 ⁺	[44]
DILME	teklaplana	ludzkie osocze	1,2 ml osocza zmieszano z 2,4 ml acetonitrylu, próbkę wortekowano, zwirowano (10 min, 11000 obr./min), do supernatantu dodano 2 ml CH ₂ Cl ₂ , ponownie wortekowano i wirowano (5 min, 11000 obr./min); 250 µl supernatantu rozcieńczono wodą do 7 ml (pH 11) i dodano 80 µl roztworu odwróconej miceli w postaci chloroku cetylopropyldynamowego/n-tetksanolu (15 mmol/l), wymieszano, odwirowano (2 min, 4000 obr./min), pobrano supernatant	HPLC-UV	8,42 ⁺	[45]
DILME	kwas foliowy	mąka pszenna	Próbkę, 25 ml buforu amonowego (0,01 mol/l) i askorbinian sodu (1,0% w/v), pH 11) wytrząsano przez 30 min; odwirowano (5 min, 5000 obr.); 1 ml przefiltrowanego supernatantu, 9 ml buforu amonowego, mieszaninę 150 µl DES (chlorok trokwyloammonio)wyzalkohol izonanylowy 1-4) i 250 µl metanolu wstrząsano, odwirowano (5 min, 4000 obr.), pobrano fazę z DES	HPLC-UV	-	[46]

¹ ocena wykonana za pomocą oprogramowania AGRHEFprey; ² ocena wykonana za pomocą oprogramowania AGRHE; ³ ocena wykonana za pomocą narzędzia Analytical Eco-Scale; ⁴ ocena wykonana za pomocą narzędzia SPMS

2. INNE TECHNIKI EKSTRAKCYJNE

W kontekście zielonej chemii techniki ekstrakcji wykorzystujące promieniowanie mikrofalowe, ultradźwięki, płyny w stanie nadkrytycznym czy wodę w stanie podkrytycznym należą do innowacyjnych rozwiązań i stanowią znaczący krok w kierunku bardziej efektywnego i zrównoważonego przygotowania próbek w analizie chromatograficznej.

Ekstrakcja wspomagana promieniowaniem mikrofalowym (ang. *microwave-assisted extraction*, MAE) opiera się na ogrzewaniu układu w wyniku pochłaniania energii mikrofalowej przez cząsteczki substancji dipolowych (najczęściej wody), co usprawnia proces ekstrakcji. Mikrofałe to promieniowanie elektromagnetyczne, któremu odpowiada częstotliwość od 0,3 do 300 GHz, a częstotliwość przeznaczona do stosowania w sprzętach laboratoryjnych wynosi 2,45 GHz [24,47]. Przy tej częstotliwości zachodzi rotacja cząsteczek dipolowych, podczas której energia promieniowania mikrofalowego zamieniana jest na energię kinetyczną, którą przekazują sobie zderzające się cząsteczki. Skutkuje to równomiernym rozprzestrzenianiem się ciepła w ogrzewanym materiale. Wywoływany efekt cieplny wynika również z przewodnictwa jonowego i jest tym większy im bardziej polarna jest cząsteczka [26,48]. W tej technice próbkę umieszcza się w specjalnym naczyniu reakcyjnym wykonanym z teflonu, wewnątrz którego pod wpływem mikrofal temperatura może osiągnąć nawet 190°C [2,49]. MAE znacznie zmniejsza zużycie rozpuszczalnika w porównaniu z tradycyjnymi metodami ekstrakcji i jest bardziej energooszczędna ze względu na bezpośrednie i szybkie ogrzewanie. Technika ta generuje mniej odpadów, ponieważ często charakteryzuje się większą wydajnością. Te cechy MAE powodują, że narzędzia takie jak AGREEprep czy GAPI wskazują, że jest to przyjazna dla środowiska metoda przygotowania próbek, jednak posiada ona również pewne ograniczenia. MAE sprawdza się w przypadku polarnych analitów oraz konieczne jest korzystanie z rozpuszczalników o wyższych wartościach stałych dielektrycznych. Ponadto, wysoka temperatura może prowadzić do degradacji niektórych związków. Mimo tych wyzwań, pozostaje efektywną techniką przygotowania próbek do analiz [5,24,26]. Cerdá-Bernad i in. przeprowadzili badanie, którego celem była ocena efektywności izolacji związków bioaktywnych z kwiatów szafranu z pomocą techniki MAE oraz zbadanie ich potencjału przeciwtleniającego. MAE przeprowadzono przy ciśnieniu 500 PSI z maksymalną mocą wyjściową 300 W, optymalny czas promieniowania wynosił 5 min, a temperatura 25°C. Ekstrakcji poddawano 2 g próbki rozpuszczonej w 20 ml etanolu, następnie ekstrakty suszono w temperaturze 37°C przez 24 godziny. Zaproponowana przez autorów metoda

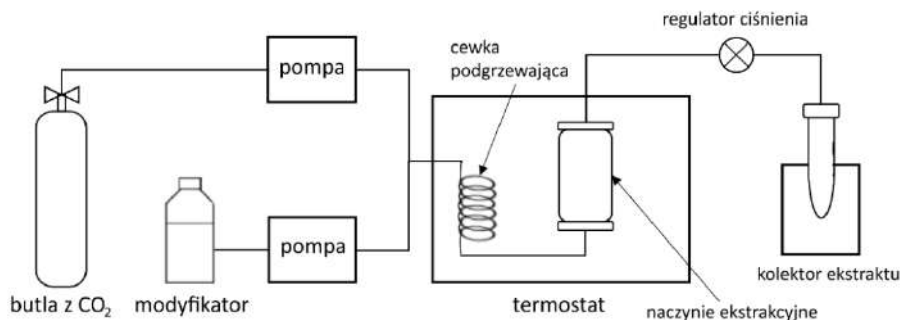
ekstrakcji charakteryzuje się niskim zużyciem energii i wykorzystuje etanol, będący biodegradowalnym rozpuszczalnikiem organicznym [50].

Ekstrakcja wspomagana ultradźwiękami (ang. *ultrasound-assisted extraction*, UAE) wykorzystuje fale ultradźwiękowe o częstotliwościach powyżej 20 kHz do przyspieszenia procesu ekstrakcji [26]. Próbkę umieszcza się w łaźni ultradźwiękowej lub korzysta z sondy generującej ultradźwięki. Fale ultradźwiękowe powodują periodyczne zmiany ciśnienia, podczas których zachodzi zjawisko kawitacji, czyli tworzenia i zanikania pęcherzyków parowo-gazowych oraz tarcie na granicach faz, co zwiększa penetrację rozpuszczalnika. Jednocześnie podczas działania ultradźwięków zachodzi absorpcja energii ultradźwiękowej w wyniku czego uwalnianie jest ciepło dodatkowo przyspieszające proces ekstrakcji. UAE poprawia wydajność ekstrakcji, zużywa mniej rozpuszczalników w porównaniu do konwencjonalnych technik ekstrakcyjnych, generuje niewiele odpadów oraz skraca czas zmniejszając ogólne zużycie zasobów. Fale ultradźwiękowe zapewniają szybkie i zlokalizowane ogrzewanie, co prowadzi do lepszego wykorzystania energii. UAE zazwyczaj działa w niższych temperaturach i ciśnieniach niż MAE, co również ogranicza niebezpieczeństwa [24,49,51]. W celu opracowania przyjaznej dla środowiska metody ekstrakcji antocyjanów w osadzie winnym, Bosiljkov i in. zbadali naturalne głębokie rozpuszczalniki eutektyczne (ang. *natural deep eutectic solvent*, NADES) jako zieloną alternatywę dla konwencjonalnych rozpuszczalników, w połączeniu z ekstrakcją wspomaganą ultradźwiękami. Jako najbardziej obiecujący wybrano NADES na bazie chlorku choliny z kwasem jabłkowym. Biorąc pod uwagę maksymalną ilość ekstrahowanych związków, optymalnymi warunkami były: czas ekstrakcji 30,6 min; moc ultradźwięków 341,5 W; i zawartość wody w NADES 35,4% (w/w). Wszystkie ekstrakcje przeprowadzono przy częstotliwości 37 kHz i temperaturze 35 °C. Następnie ekstrakty odwirowano (15 min, 5000 obr./min), a uzyskane supernatanty poddano filtracji i dalszej analizie. Takie podejście wykorzystujące NADES jako zielony rozpuszczalnik i ultradźwięki jako alternatywne źródło energii stanowi dobry wybór do projektowania przyjaznych dla środowiska metod ekstrakcji związków fenolowych z różnych źródeł [52].

Ekstrakcja płynem w stanie nadkrytycznym (ang. *supercritical fluid extraction*, SFE) oraz ekstrakcja wodą w stanie podkrytycznym (ang. *subcritical water extraction*, SWE) to nie tylko zaawansowane techniki ekstrakcyjne, ale także znaczący krok w kierunku zielonej chemii. Obydwie metody rewolucjonizują sposób, w jaki ekstrahowane i analizowane są substancje, redukując jednocześnie wpływ na środowisko [20]. SWE wykorzystuje wodę jako rozpuszczalnik pod wysokim ciśnieniem i podwyższoną temperaturą, poniżej jej punktu krytycznego,

dzięki czemu pozostaje w stanie ciekłym przez cały proces ekstrakcji [53]. Natomiast płyny nadkrytyczne to ciecze charakteryzujące się temperaturą i ciśnieniem przekraczającym ich punkt krytyczny. W takich warunkach substancje posiadają właściwości zarówno cieczy jak i gazów, jednocześnie nie będąc ani jednym ani drugim. Płyny w stanie nadkrytycznym znajdują zastosowanie w ekstrakcji analitów, ponieważ umożliwiają efektywną penetrację próbki dzięki niskiej lepkości i dyfuzyjności typowej dla gazów, a także gęstości i właściwościom rozpuszczania analitów charakterystycznym dla cieczy [49,54].

SFE to technika, w której używany jest najczęściej ditlenek węgla w warunkach, gdzie jego temperatura i ciśnienie przekraczają wartości krytyczne (31°C, 73 atm). Jego zastosowanie pozwala na ekstrakcje związków niepolarnych i średniopolarnych, w celu ekstrakcji związków polarnych z wykorzystaniem CO₂ w stanie nadkrytycznym miesza się go z polarnymi rozpuszczalnikami organicznymi, np. etanolem. Swoją popularność CO₂ zawdzięcza łagodnym warunkom stanu nadkrytycznego, które sprawiają, że są one łatwe do osiągnięcia. Ponadto, ditlenek węgla jest niepalny, nietoksyczny, tani i nie posiada właściwości korozyjnych. W warunkach nadkrytycznych, CO₂ charakteryzuje się gęstością cieczy oraz lepkością i napięciem powierzchniowym gazu, co umożliwia bardziej efektywną ekstrakcję analitów [2,54]. Proces ekstrakcji odbywa się w specjalnym naczyniu ekstrakcyjnym, przez które przy pomocy pomp generujących odpowiednie ciśnienie krytyczne, tłoczy się strumień mieszaniny ekstrakcyjnej. Medium ekstrahujące dociera do próbki umieszczonej w komorze ogrzewanej do temperatury krytycznej co pozwala na penetrację próbki i zbieranie analitu do kolektora ekstraktu (Rys. 4) [49]. SFE można przeprowadzać w trybie statycznym, gdzie próbka i CO₂ są utrzymywane razem przez pewien czas w określonych warunkach, lub w trybie dynamicznym, gdzie płyn nadkrytyczny przepływa przez próbkę w sposób ciągły [55]. Jest to stosunkowo szybka metoda ekstrakcji eliminująca konieczność stosowania rozpuszczalników organicznych, ponadto pozwala na ekstrakcję związków termicznie nietrwałych i może przebiegać w sposób selektywny [24,49,56]. Badania Atwi-Ghaddar i in. przedstawiają metodę ekstrakcji kofeiny i 7 katechin z liści herbaty ditlenkiem węgla w stanie nadkrytycznym. W naczyniu ekstrakcyjnym ze stali nierdzewnej umieszczono 1 g materiału roślinnego i 1 g proszku ziemi okrzemkowej. Do górnej i dolnej części naczynia dodano bawełnę. Na początku każdego eksperymentu zastosowano statyczny czas ekstrakcji wynoszący 2 min, a następnie ciągłą ekstrakcję dynamiczną z przepływem 3 ml/min. Ciśnienie utrzymywano na stałym poziomie 15 MPa, zebrano 3 frakcje po 15 min, sumaryczny czas ekstrakcji wyniósł więc 45 min. Optymalne warunki określono na temperaturę 62°C, procentowy udział modyfikatora (etanolu) 29,3% i procentowy udział wody w modyfikatorze 19,3% [57].



Rysunek 4. Schemat aparatury do ekstrakcji płynem nadkrytycznym.

Figure 4. Schematic of the supercritical fluid extraction apparatus.

Ekstrakcja wodą w stanie podkrytycznym stosuje wodę o temperaturze i ciśnieniu bliskim, lecz nieprzekraczającym ich wartości krytycznych (374°C i 218 atm), co w praktyce oznacza temperaturę w zakresie najczęściej od 100 do 374°C i ciśnienie wyższe od ciśnienia pary wodnej w danej temperaturze [53,58,59]. Technika ta opiera się na unikalnych właściwościach wody, której stała dielektryczna, lepkość i napięcie powierzchniowe drastycznie maleją pod wpływem wzrostu temperatury. Powoduje to znaczny spadek polarności wody co umożliwia ekstrakcję związków średniopolarnych, a nawet i niepolarnych (w wysokich temperaturach) [3,58]. SWE jest zieloną techniką poprzez otrzymywanie stosunkowo krótkich czasów ekstrakcji i eliminację konieczności stosowania rozpuszczalników organicznych [3,60]. Praca Ko i in. przedstawia metodę ekstrakcji sześciu flawanoli z liści zielonej herbaty wodą w stanie podkrytycznym. W tym celu 1 g próbki i 2 g proszku ziemi krzemkowej umieszczono w 22 ml kuwecie ze stali nierdzewnej z filtrem celulozowym na dnie. Próbka została umieszczona w piecu, wypełniona rozpuszczalnikiem (oczyszczoną wodą) przez około 30 s, a następnie ogrzewana (150 °C) pod wysokim ciśnieniem (10 MPa) przez 5 min. Wodne ekstrakty SWE (około 30 ml) suszono przy użyciu liofilizatora przez 24 godziny, a następnie poddano analizie [61].

SFE zazwyczaj wykorzystuje CO₂, który jest nieszkodliwy, tani i łatwo dostępny, natomiast SWE stosuje wodę, będącą powszechnie przyjaznym dla środowiska rozpuszczalnikiem. Technika SFE znajduje większe zastosowanie w ekstrakcji lotnych związków poddawanych następnie rozdzielaniu techniką chromatografii gazowej, podczas gdy HPLC jest bardziej odpowiednie dla polarnych związków ekstrahowanych SWE. Obie techniki znacznie zmniejszają potrzebę stosowania rozpuszczalników organicznych i generują minimalne odpady. Zarówno SFE jak i SWE wymagają energii do utrzymania wysokiego ciśnienia i temperatury, ale zoptymalizowanie metod pozwala zminimalizować zużycie energii

przy osiągnięciu wysokiej wydajności ekstrakcji. Dzięki tym zaletom technika SFE oraz SWE są pozytywnie oceniane przez m. in. narzędzie AGREEprep, GAPI oraz Eco-scale, ich wykorzystanie wpisuje się więc w nurt zielonej rewolucji w chemii analitycznej.

Tabela 2. Porównanie technik ekstrakcyjnych [62–66].
Table 2. Comparison of extraction techniques.

Technika	Rozmiar próbki [ml]	Typ próbki	Preferowany rodzaj analizów	Czas ekstrakcji [min]	Kosz	Potencjał automatyzacji	Potencjał ponownego wykorzystania
SPE	1–1000	ciekła, stała	polarne, niepolarne, jonowe	10–60	umiarkowany	wysoki	umiarkowany (20–50 ekstrakcji)
SPME	0,5–20	ciekła, stała, gazowa	polarne, niepolarne	5–120	umiarkowany	wysoki	50–100 ekstrakcji
MEPS	0,01–0,1	ciekła	polarne, niepolarne, jonowe	1–4	niski	wysoki	100 ekstrakcji
SBSSE	1–100	ciekła	niepolarne	10–240	umiarkowany	umiarkowany	20–50 ekstrakcji
SDME	1–10	ciekła, gazowa	polarne, niepolarne	10–30	niski	niski	niski
HF-LPME	1–10	ciekła	polarne, niepolarne	10–120	niski	wysoki	umiarkowany
DLLME	5–20	ciekła	polarne	< 1	niski	niski	umiarkowany
SLME	1–10	ciekła, stała	polarne, niepolarne	5–30	niski	niski	niski
NMMLLE	1–50	ciekła, stała	polarne, niepolarne	15–60	umiarkowany	umiarkowany	10–30 ekstrakcji
EME	1–10	ciekła	polarne, jonowe	5–60	umiarkowany	umiarkowany	10–30 ekstrakcji
MAE	0,1–10 g	ciekła, stała	polarne, niepolarne	5–30	umiarkowany	niski	niski
LAE	0,1–10 g	ciekła, stała	polarne, niepolarne	5–30	niski	niski	niski
SFE	1–100 g	ciekła, stała	niepolarne	30–120	wysoki	wysoki	wysoki (odrysek i oczyszczenie CO ₂)
SWE	1–10 g	ciekła, stała	polarne	30–120	wysoki	wysoki	wysoki (odrysek i oczyszczenie H ₂ O)

3. INNOWACYJNE ROZPUSZCZALNIKI I SORBENTY

Jednym z najbardziej aktywnych i ciekawych obszarów badań w zakresie zielonej chemii są ekologiczne rozpuszczalniki mające stanowić alternatywę dla tradycyjnych rozpuszczalników organicznych. Jest to niezwykle ważny aspekt szczególnie w przypadku ekstrakcji rozpuszczalnikowych, w których powszechnie stosowane są rozpuszczalniki takie jak chloroform, dichlorometan, toluen, heksan, acetonitryl czy metanol. Obecnie pojawia się coraz więcej badań, w których te toksyczne ekstrahenty zastępowane są mniej szkodliwymi alternatywami, takimi jak mleczan etylu, dekanol, limonen, etanol czy aceton [36,62,67,68].

Wśród nietypowych rozpuszczalników nie tylko poszerzających zakres możliwości przy doborze ekstrahentu, ale także spełniających kryteria zrównoważonego rozwoju i zielonej chemii wyróżniają się płyny w stanie nadkrytycznym i woda w stanie podkrytycznym, ciecze jonowe, rozpuszczalniki głęboko eutektyczne oraz rozpuszczalniki supramolekularne [33,69–71].

Ciecze jonowe (ang. *ionic liquids*, IL) to organiczne sole w stanie ciekłym, charakteryzujące się temperaturą topnienia poniżej 100°C. Związki te składają się z większego, organicznego kationu i mniejszego, nieorganicznego anionu. Ich zdolność do rozpuszczania zarówno związków organicznych, jak i nieorganicznych, sprawia, że są one fascynującym punktem w dziedzinie ekstrakcji. Wyróżnia je stabilność termiczna, pomijalna prężność par oraz wysoka gęstość. Jednak to, co czyni ciecze jonowe prawdziwie unikalnymi, to ich wszechstronność, która pozwala na dostosowywanie właściwości fizykochemicznych (w pewnym zakresie) przez odpowiedni dobór kationu i anionu oraz podstawników organicznych przy kationie [70,72,73]. Ciecze jonowe znalazły swoje zastosowanie w technikach mikroekstrakcji, takich jak SDME, HF-LPME, DLLME czy SPME. Ich elastyczność czyni je doskonałym narzędziem dla naukowców poszukujących bardziej zrównoważonych i efektywnych metod ekstrakcji. Jednak ich ekologiczny charakter jest w ostatnich latach kwestionowany, ponieważ synteza cieczy jonowych często nie spełnia założeń zrównoważonego rozwoju, jest droga, a otrzymane sole mogą wykazywać toksyczność wobec organizmów środowiska wodnego [69,70].

Obiecującą alternatywę dla cieczy jonowych stanowią ciecze głęboko eutektyczne (ang. *deep eutectic solvents*, DES). Rozpuszczalniki te mają właściwości fizyczne zbliżone do cieczy jonowych, m. in. wykazują podobną wszechstronność przy projektowaniu oraz niską prężność par. To co je wyróżnia to łatwość przygotowania, niska cena, nietoksyczność oraz często biodegradowalność [9,70]. Ciecze głęboko eutektyczne otrzymuje się w wyniku kompleksowania czwartorzędowej soli amoniowej z solą metalu lub donorem wiązań wodorowych.

Występowanie wiązań wodorowych powoduje znaczny spadek temperatury topnienia mieszaniny w stosunku do temperatur topnienia poszczególnych składników. Popularnym przykładem rozpuszczalnika głęboko eutektycznego jest mieszanina chlorku choliny z mocznikiem. DES, podobnie jak ciecze jonowe, znajdują zastosowanie jako czynniki ekstrakcyjne, chociaż badania nad nimi są znacznie mniej rozwinięte w porównaniu do cieczy jonowych [74].

Rozpuszczalniki supramolekularne (ang. *supramolecular solvents*, SUPRAS) to nanostrukturalne ciecze wytwarzane z amfifilowych środków powierzchniowo czynnych, które w wyniku sekwencyjnego procesu samoorganizacji i koacerwacji tworzą nanostrukturalne micelle lub pęcherzyki [25,75]. SUPRASs mają unikalny zestaw właściwości fizykochemicznych, które czynią je atrakcyjnym zamiennikiem rozpuszczalników organicznych, m. in. posiadają obszary o różnej polarności, co zapewnia doskonale właściwości solwatacyjne dla wielu związków organicznych oraz nieorganicznych. Ponadto nie mieszają się z wodą, są nielotne, niepalne, tanie i dają możliwość projektowania rozpuszczalników przyjaznych dla środowiska [75,76]. Przykładem takich cieczy są mieszaniny alkanoli, które w roztworach wodnych w obecności tetrahydrofuranu tworzą agregaty [70,77]. Takie układy mogą pełnić funkcję czynnika ekstrakcyjnego i są wykorzystywane w technice DLLME [25].

W ostatnich latach, w poszukiwaniu skuteczniejszych i bardziej selektywnych sorbentów, coraz częściej sięga się po nanomateriały. Nanocząstki, ze względu na swój niewielki rozmiar (1 – 100 nm) i zwiększony stosunek powierzchni do objętości wyróżniają się unikalnymi właściwościami fizykochemicznymi. Ich duża powierzchnia właściwa, aktywność katalityczna oraz odporność termiczna sprawiają, że są one obiecującymi sorbentami dla różnych technik ekstrakcyjnych [20,78,79]. Nanomateriały obejmujące nanocząstki polimerowe (np. dendrymery), węglowe (takie jak nanorurki węglowe czy pochodne grafenu), magnetyczne (oparte na tlenkach żelaza), nanoporowatą krzemionkę oraz nanocząstki metali (głównie złota i srebra), charakteryzują się nie tylko dużą powierzchnią, lecz także zdolnością do modyfikacji, umożliwiającą dostosowanie ich właściwości adsorpcyjnych. To z kolei pozwala na selektywną ekstrakcję konkretnych związków ze złożonych matryc. Nanomateriały mogą służyć m. in. do pokrycia włókien urządzeń do mikroekstrakcji do fazy stałej, przygotowania roztworów koloidalnych, w których analyty mogą wiązać się na powierzchni nanocząstek, czy też do modyfikowania membran w technice EME [7,31,78,80]. Zastosowanie nanocząstek przynosi korzyści zarówno ekonomiczne jak i ekologiczne, poprzez zużycie niewielkich ilości sorbentu oraz zrównoważone wykorzystanie materiałów [80].

UWAGI KOŃCOWE

Odpowiednie przygotowanie próbki, w tym proces ekstrakcji, zajmuje kluczowe miejsce w analizie chemicznej z zastosowaniem HPLC i stanowi istotny obszar rozwoju zielonej chemii analitycznej. Część spośród opisanych technik ekstrakcyjnych (SPE, SPME, SBSE, SDME, HF-LPME, DLLME, SLME i MMLLE) jest również powszechnie wykorzystywana na etapie przygotowania próbek przed analizą nie tylko chromatografią cieczową, ale także chromatografią gazową (często w połączeniu ze spektrometrią mas), ponieważ dedykowane są do ekstrakcji lotnych lub półlotnych związków organicznych.

Wprowadzenie metod mikroekstrakcji do fazy stałej i ciekłej przyczyniło się do istotnego ograniczenia zużycia rozpuszczalników. Proste, szybkie, i stosunkowo niedrogie techniki, takie jak SPME, SBSE, MEPS czy HF-LPME, zyskały popularność, podążając za zasadami zielonej chemii. Wykorzystanie ultradźwięków i alternatywnych rozpuszczalników, takich jak płyny w stanie nadkrytycznym jest nie tylko przyjazne dla środowiska, ale także poprawia wydajność procesu ekstrakcji. Niniejsza praca podsumowuje najpopularniejsze rozwiązania w obszarze zielonego przygotowania próbek i może pomóc przy wyborze najlepszych rozwiązań. Przedstawione techniki są proekologiczne, zapewniają odpowiednią czułość i dokładność oraz umożliwiają połączenie z zielonymi metodami analizy wykorzystującymi chromatografię cieczową.

Rosnące zainteresowanie zasadami GAC przewiduje rozwój bardziej przyjaznych dla środowiska technik mikroekstrakcji wykorzystujących nowe materiały, takie jak nanosorbenty i biodegradowalne rozpuszczalniki. Proces ten będzie także podlegał większej miniaturyzacji i automatyzacji, również poprzez wykorzystanie sztucznej inteligencji, w tym np. smartfonów w celu lepszej integracji całej procedury analitycznej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Dhoru, K. Shah, K. Detholia, M. Patel, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2020, **11**, 1022.
- [2] E. Gionfriddo, *Physical Sciences Reviews*, 2020, **5**, 1.
- [3] M. Dembek, S. Bocian, *Wiadomości Chemiczne*, 2020, **74**, 89.
- [4] S. Armenta, S. Garrigues, M. De la Guardia, F.A. Esteve-Turrillas, *Encyclopedia of Analytical Science*. Elsevier Inc., Hiszpania 2019.
- [5] S. Armenta, M. de la Guardia, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2016, **80**, 517.
- [6] C.M. Hussain, J. Hernández-Borges, *Green Sample Preparation Techniques: Concepts, Novel Materials Solvents, and Applications*. The Royal Society of Chemistry, 2023.
- [7] A.A. Aly, T. Górecki, *Molecules*, 2020, **25**, 1.
- [8] M.A. Korany, H. Mahgoub, R.S. Haggag, M.A.A. Ragab, O.A. Elmallah, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, 2017, **40**, 839.
- [9] J.S. Câmara, R. Perestrelo, C. V. Berenguer, C.F. Andrade, T.M. Gomez, *Molecules*, 2022, **27**, 2953.
- [10] J. Płotka-Wasyłka, M. Fabjanowicz, K. Kalinowska, J. Namieśnik, *Green Analytical Chemistry: Past, Present and Perspectives*. Springer, Singapur 2019.
- [11] W. Wojnowski, M. Tobiszewski, F. Pena-Pereira, E. Psillakis, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2022, **149**, 116553.
- [12] R. González-Martín, A. Gutiérrez-Serpa, V. Pino, M. Sajid, *J. Chromatogr. A*, 2023, 1707.

- [13] P.M. Nowak, A. Bis, A. Zima, *Green Analytical Chemistry*, 2023, **6**.
- [14] J. Plotka-Wasyłka, *Talanta*, 2018, **181**, 204.
- [15] F. Pena-Pereira, W. Wojnowski, M. Tobiszewski, *Anal. Chem.*, 2020, **92**, 10076.
- [16] V. Camel, *Spectrochimica Acta - Part B*, 2003, **58**, 1177.
- [17] J. Kula, *Food Chemistry and Biotechnology*, 2008, **72**, 5.
- [18] S. Risticvic, V.H. Niri, D. Vuckovic, J. Pawliszyn, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2009, **393**, 781.
- [19] K. Jagodzińska, A. Feliczak-Guzik, I. Nowak, *Chemik*, 2011, **65**, 88.
- [20] J. Plotka-Wasyłka, M. Fabjanowicz, K. Kalinowska, J. Namieśnik, *Green Analytical Chemistry: Past, Present and Perspectives*. Springer, 2019.
- [21] M. Abdel-Rehim, *Anal. Chim. Acta*, 2011, **701**, 119.
- [22] N. Ochiai, K. Sasamoto, F. David, P. Sandra, *J. Agric. Food Chem.*, 2018, **66**, 7249.
- [23] U. Telgheder, N. Bader, N. Alshelmani, *Asian Journal of Nanoscience and Materials*, 2018, **1**, 56.
- [24] B. Demirhan, H.E.Ş. Kara, B.E. Demirhan, *Ideas and Applications Toward Sample Preparation for Food and Beverage Analysis*. IntechOpen, Milton Keynes 2016.
- [25] J.S. Câmara, R. Perestrelo, B. Olayanju, C. V. Berenguer, A. Kabir, *Processes*, 2022, **10**, 1347.
- [26] K. Belay, *J. Biol.*, 2016, **6**, 13.
- [27] C. Nerin, *Scientia Chromatographica*, 2016, **8**, 137.
- [28] K. Kocot, *Mikroekstrakcja w zateżaniu i oznaczaniu śladowych ilości pierwiastków technikami rentgenowskiej spektrometrii fluorescencyjnej*. Praca doktorska. Uniwersytet Śląski, Katowice 2015.
- [29] E. Carasek, J. Merib, *Anal. Chim. Acta*, 2015, **880**, 8.
- [30] N. Migowska, J. Kumirska, *Camera Separatoria*, 2012, **4**, 37.
- [31] J. Plotka, M. Tobiszewski, A.M. Sulej, M. Kupska, T. Górecki, *J. Chromatogr. A*, 2013, **1307**, 1.
- [32] W.A. Khan, M.B. Arain, Y. Yamini, N. Shah, T.G. Kazi, *J. Pharm. Anal.*, 2020, **10**, 109.
- [33] S. Dugheri, N. Mucci, A. Bonari, G. Marrubini, G. Cappelli, *Acta Chromatogr.*, 2020, **32**, 69.
- [34] K. Kuosmanen, M. Lehmusjärvi, T. Hyötyläinen, M. Jussila, M.L. Riekkola, *J. Sep. Sci.*, 2003, **26**, 893.
- [35] M. Sajid, J. Plotka-Wasyłka, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2018, **103**, 74.
- [36] O. Kalisz, A. Jaworska, S. Studzińska, S. Bocian, *Foods*, 2024, **13**, 1189.
- [37] S. Studzińska, S. Bocian, P. Stypczyńska, A. Wolan, *Foods*, 2023, **12**, 3675.
- [38] B.J.G. Silva, F.M. Lanças, M.E.C. Queiroz, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.*, 2008, **862**, 181.
- [39] J. Kovačić, M.L. Jeličić, D. Amidžić Klarić, A. Mornar, *Separations*, 2023, **10**, 69.
- [40] M. Noori, Z. Talebpour, *Sci. Rep.*, 2024, **14**.
- [41] M. Pourhossein, M. Khadem, F. Omid, R. Heravizadeh, S. Jamaledin Shahtaheri, *Iran J. Public Health*, 2023, **52**, 2440.
- [42] R. Oliveira Martins, G.G. Souza, L. Santos Machado, G. Lopes De Araújo, R.C. Simas, B.J. Gonçalves, D. Silva, V. Damin, A. Rodrigues, *Microchemical Journal*, 2023, **193**, 109028.
- [43] A.O. Hay, F.A. Hansen, E. Psillakis, S. Pedersen-Bjerggaard, *Green Analytical Chemistry*, 2022, **3**.
- [44] I. Pacheco-Fernández, V. Pino, J.H. Ayala, A.M. Afonso, *J. Chromatogr. A*, 2018, **1559**, 102.
- [45] Y. fang Zhang, X. jun Zheng, J. Tian, S. Hu, X. hong Bai, X. Chen, *J. Chromatogr. A*, 2021, 1643.
- [46] M. Faraji, M. Mahmoodi-Maymand, F. Dastmalchi, *Food Chem.*, 2020, 320.
- [47] M. Vinatoru, T.J. Mason, I. Calinescu, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2017, **97**, 159.
- [48] T.M. Lipińska, *LAB - Laboratoria, Aparatura, Badania*, 2013, **18**, 6.
- [49] J. Wilga, *Opracowanie metodyk oznaczania zawartości substancji farmaceutycznych w próbkach środowiskowych*. Praca doktorska. Politechnika Gdańska, Gdańsk 2008.
- [50] D. Cerdá-Bernad, J.P. Baixinho, N. Fernández, M.J. Frutos, *Foods*, 2022, **11**, 2335.
- [51] A. Carreira-Casais, P. Otero, P. Garcia-Perez, P. Garcia-Oliveira, A.G. Pereira, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, **18**, 9153.
- [52] T. Bosiljkov, F. Dujmić, M. Cvjetko Bubalo, J. Hribar, R. Vidrih, M. Brnčić, E. Zlatic, I. Radojčić Redovniković, S. Jokić, *Food and Bioproducts Processing*, 2017, **102**, 195.

- [53] A. Haghghi, M. Khajenoori, *Mass Transfer - Advances in Sustainable Energy and Environment Oriented Numerical Modeling*, IntechOpen, 2013, 460.
- [54] H. Fraguela-Meissimilly, J.M. Bastías-Monte, C. Vergara, J. Ortiz-Viedma, R. Lemus-Mondaca, *Molecules*, 2023, **28**, 4421.
- [55] P.A. Uwineza, A. Waśkiewicz, *Molecules*, 2020, **25**, 3847.
- [56] G.N. Sapkale, S.M. Patil, U.S. Surwase, P.K. Bhatbhage, *Int. J. Chem. Sci.*, 2010, **8**, 729.
- [57] S. Atwi-Ghaddar, L. Zerwette, E. Destandau, E. Lesellier, *Molecules*, 2023, **28**, 7060.
- [58] Y. Cheng, F. Xue, S. Yu, S. Du, Y. Yang, *Molecules*, 2021, **26**, 4004.
- [59] M. Dembek, S. Bocian, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2020, **123**.
- [60] M.J. Ko, H.H. Nam, M.S. Chung, *Sci. Rep.*, 2020, **10**, 1.
- [61] M.J. Ko, C.I. Cheigh, M.S. Chung, *J. Agric. Food Chem.*, 2014, **62**, 6828.
- [62] F.A. Esteve-Turrillas, S. Garrigues, M. de la Guardia, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2024, **170**, 117464.
- [63] J.S. Cámara, R. Perestrelo, C. V. Berenguer, C.F. Andrade, T.M. Gomez, *Molecules*, 2022, **27**, 2953.
- [64] J. Płotka-Wasyłka, N. Szczepańska, M. de la Guardia, J. Namieśnik, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2015, **73**, 19.
- [65] A.A. Aly, T. Górecki, *Molecules*, 2020, **25**, 1.
- [66] L.M. Rosendo, A.T. Brinca, B. Pires, G. Catarro, T. Rosado, R.P.F. Guiné, A.R.T.S. Araújo, O. Anjos, E. Gallardo, *Processes*, 2023, 11.
- [67] G. Castañeta, N. Cifuentes, B. Sepulveda, D. Bárcenas-Pérez, J. Cheel, C. Areche, *Separations*, 2022, **9**, 327.
- [68] M. Pagliaro, A.S. Fabiano-Tixier, R. Ciriminna, *Green Chemistry*, 2023, **25**, 6108.
- [69] M. Fabjanowicz, K. Kalinowska, J. Namieśnik, J. Płotka-Wasyłka, *Curr. Green Chem.*, 2018, **5**, 168.
- [70] M. Bystrzanowska, M. Tobiszewski, *Analytika: Nauka i Praktyka*, 2020, 40.
- [71] F.A. Esteve-Turrillas, S. Garrigues, M. de la Guardia, *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 2024, **170**, 117464.
- [72] Z. Lei, B. Chen, Y.M. Koo, D.R. Macfarlane, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 6633.
- [73] S. Marullo, F. D'Anna, C. Rizzo, F. Billeci, *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 2076.
- [74] E.L. Smith, A.P. Abbott, K.S. Ryder, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 11060.
- [75] C. Caballo, M.D. Sicilia, S. Rubio, *The Application of Green Solvents in Separation Processes*. Elsevier Inc., 2017.
- [76] A. Ballesteros-Gómez, M.D. Sicilia, S. Rubio, *Anal Chim Acta*, 2010, **677**, 108.
- [77] I. Pacheco-Fernández, V. Pino, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, 2019, **18**, 42.
- [78] S. Mehdi-alamdarlou, A. Azadi, D. Karbasi, H. Ashrafi, *Trends in Pharmaceutical Science*, 2023, **9**, 71.
- [79] K.A. Altammar, *Front. Microbiol.*, 2023, **14**, 1155622.
- [80] B. Han, T. Wu, *Encyclopedia of Sustainability Science and Technology*. Springer, 2019.

Praca wpłynęła do Redakcji 20 czerwca 2024 r.

DYSPROZ – PIERWIASTEK ZIEM RZADKICH O WYSOKIM POTENCJALE APLIKACYJNYM

DYSPROSIUM - RARE EARTH ELEMENT WITH HIGH APPLICATION POTENTIAL

Justyna Czajka

*Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej,
Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich,
ul. Seminaryjna 3, 85-326 Bydgoszcz
e-mail: justyna.czajka@pbs.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Dysproz – pierwiastek ziem rzadkich

1.1. Rys historyczny

1.2. Właściwości chemiczne i fizyczne

1.3. Nowoczesne zastosowanie dysprozu

1.3.1. Luminofory

1.3.2. Szkła

1.3.3. Kropki kwantowe

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Justyna Czajka, adiunkt w grupie pracowników badawczych pracujący w Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Bydgoskiej im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich, gdzie w 2009 roku (dawniej Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy w Bydgoszczy) ukończyła studia na kierunku Technologia Chemiczna w specjalności Technologia Procesów Chemicznych. Zainteresowania naukowe związane są z projektowaniem nieorganicznych luminoforów domieszkowanych jonami lantanowców(III). Stypendystka projektu „Krok w przyszłość – stypendia dla doktorantów V edycja” w roku akademickim 2014-2015 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki przez Urząd Marszałkowski Województwa Kujawsko-Pomorskiego. Realizowała działanie naukowe Miniatura 5 finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w tematyce nowoczesnych materiałów luminescencyjnych.



<https://orcid.org/0000-0001-6404-9020>

ABSTRACT

The modern world is based on dynamically evolving technologies, in which rare earth elements play a significant role. This group of seventeen chemical elements, due to their unique chemical and physical properties, is crucial for the development of the most advanced industrial sectors. Rare earth metals, also known as rare earth elements (REE), have gained the status of strategic resources in the last two decades. Despite their small market share compared to other mining and metallurgy products, they are considered critical resources both in the European Union and in the United States. From the wide range of rare earth elements and the numerous advantages they bring, this work focuses on dysprosium. Starting with its historical background, presenting its chemical and physical properties, and ending with a review of the latest scientific articles.

In recent years, understanding and characterizing the spectroscopic properties of dysprosium ions has become a subject of research for many groups of scientists worldwide. There has been a growing trend of interest in this rare earth element, as evidenced by literature reports in prestigious international journals. Dy^{3+} ions are often used as dopants in the production of modern inorganic phosphors, which are chemical compounds that emit light upon excited.

This work will show the significant importance of using dysprosium-ion-doped phosphors, glasses, or quantum dots in many areas of science and industry. It emphasizes the crucial role dysprosium has played in the development of electroluminescent diodes, solar cells, sensors, optoelectronic devices, as well as in biomedicine, forensics and anti-counterfeiting applications.

Keywords: dysprosium, rare earth elements, lanthanides, phosphors, luminescence

Słowa kluczowe: dysproz, pierwiastki ziem rzadkich, lantanowce, luminofory, luminescencja

WYKAZ STOSOWANYCH SYMBOLI I OZNACZEŃ

CD	– ang. carbon dots, kropki węglowe
CIE	– Commission Internationale de l'Eclairage, Międzynarodowa Komisja Oświetleniowa
Ce	– ang. cerium, cer
CTB	– ang. charge transfer band, pasmo transferu ładunku
CQD	– ang. carbon quantum dots, węglowe kropki kwantowe
DRS	– ang. diffuse reflectance spectroscopy, spektroskopia rozproszonego odbicia
Dy	– ang. dysprosium, dysproz
EIS	– ang. electrochemical impedance spectroscopy, elektrochemiczna spektroskopia impedancyjna
EDX	– ang. energy dispersive X-ray spectroscopy, spektroskopia rentgenowska z dyspersją energii
Eu	– ang. europium, europ
HREE	– ang. heavy rare earth elements, ciężkie pierwiastki ziem rzadkich
IUPAC	– ang. International Union of Pure and Applied Chemistry, Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej
IR	– ang. infrared, promieniowanie podczerwone
La	– ang. lanthanum, lantan
LED	– ang. light emitting diode, dioda elektroluminescencyjna
LFP	– ang. latent fingerprint, ukryty odcisk palca
Ln	– ang. lanthanides, lantanowce
LP	– ang. lip print, odcisk warg
LREE	– ang. light rare earth elements, lekkie pierwiastki ziem rzadkich
Lu	– ang. lutetium, lutet
Nd	– ang. neodymium, neodym
NUV	– ang. near ultraviolet, bliski ultrafiolet
PL	– ang. photoluminescence, fotoluminescencja
PQD	– ang. perovskite quantum dots, perowskitowe kropki kwantowe
Pr	– ang. praseodymium, prazeodym
QY	– ang. quantum efficiency, wydajność kwantowa
REE	– ang. rare earth elements, pierwiastki ziem rzadkich
Sc	– ang. scandium, skand
Tb	– ang. terbium, terb
w-LED	– ang. white light emitting diode, biała dioda elektroluminescencyjna
VIS	– ang. visible light, światło widzialne
XRD	– ang. X-ray diffraction, dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego
Y	– ang. yttrium, itr

WPROWADZENIE

Metale ziem rzadkich występują najczęściej pod nazwą pierwiastki ziem rzadkich (rare earth elements, REE). Jak uznało International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC, Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej) obejmują one grupę 17 pierwiastków zaczynając od lantanu, La, po lutet, Lu, które należą do lantanowców, oraz skand, Sc oraz itr, Y. Grupa lantanowców swą nazwę zawdzięcza przedstawicielowi grupy – lantanowi, którego nazwa pochodzi od greckiego słowa *lanthánō*, czyli ukrywać się, co miało związek z jego „ukrywaniem się” w tlenku ceru, Ce [1]. Nazwa pierwiastków ziem rzadkich wskazuje na ich sporadyczne występowanie, jednak stanowią one aż siódmą część wszystkich pierwiastków występujących w naturze, a tym samym przeczą przyjętej nazwie [2]. Niewiele osób zdaje sobie sprawę z ogromnego znaczenia tych pierwiastków we współczesnym świecie oraz faktu jak wielką rolę odegrały w rozwoju przemysłu, czy technologii [3]. Pierwsze REE zostały odkryte w Szwecji pod koniec XVIII wieku [3, 4, 5]. Aktualnie REE najczęściej dzieli się na dwie podgrupy: lekkie pierwiastki ziem rzadkich (LREE) od La do europu, Eu, oraz ciężkie pierwiastki ziem rzadkich (HREE) od gadolinu, Gd, do lutetu (w tym Y). Jedynie Sc nie jest zaliczany do żadnej z powyższych grup, ze względu na fakt, że jako jedyny nie występuje w tych samych złożach. Najogólniej mówiąc to LREE są liczniejsze niż HREE [3].

Kluczowe zastosowanie pierwiastków ziem rzadkich w wielu gałęziach przemysłu, głównie w branży energetycznej i wojskowej rozpoczęło komercyjne zastosowanie tlenku lantanu w płaszczach gazowych w latach dziewięćdziesiątych XIX wieku [3, 6]. REE są obecnie stosowane jako metale, stopy, tlenki i chlorki, jednak to użycie prazeodymu, Pr, neodymu, Nd, Gd, Dy i terbu, Tb w magnesach trwałych uważa się za ich dominujące zastosowanie. Spośród szerokiej gamy zalet jakie niosą za sobą pierwiastki ziem rzadkich w niniejszej pracy skoncentrowano się na dysprozie, rozpoczynając od przedstawienia rysu historycznego, poprzez zaprezentowanie jego właściwości chemicznych i fizycznych aż po przegląd najnowszych doniesień literaturowych.

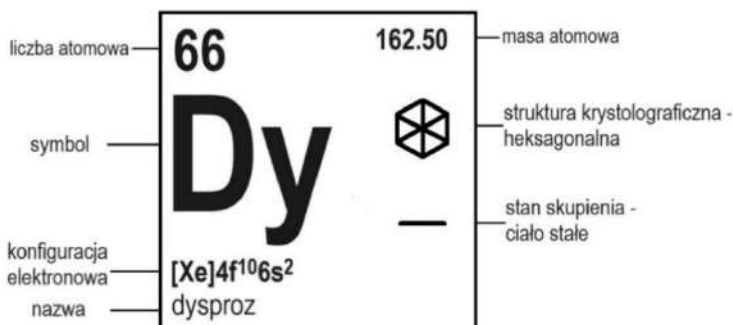
1. DYSPROZ – PIERWIASTEK ZIEM RZADKICH

1.1. RYS HISTORYCZNY

Francuski chemik Paul-Émile Lecoq de Boisbaudran w roku 1886 odkrył pierwiastek nazwany dysprozem. W swojej publikacji [7] opisuje on, że tlenek, nazywany holmią nie był jednorodny i zawierał co najmniej dwa rodniki. Natomiast po otrzymaniu holmu o wystarczającej czystości oraz po szczegółowej analizie widma zauważył dwie nowe linie wskazujące na obecność nowego pierwiastka. Zaproponował by dla pierwiastka wytwarzającego pasma 640,4 i 536,3 nm zachować nazwę holm, natomiast dla metalu o pasmach charakterystycznych dla długości 753 i 451,5 nm zaproponował nazwę dysproz [7, 8]. W książce z 1985 roku autorzy tłumaczą pochodzenie nazwy dysproz z języka greckiego jako „trudny do zdobycia”, podkreślając symboliczny charakter w historii pierwiastków ziem rzadkich [9]. Jako ciekawostkę Mary Elvira Weeks z The University of Kansas w 1932 roku [10], powołując się na informacje od francuskiego profesora Georges Urbaina [11], który to w 1906 roku był w stanie przygotować w miarę czystą frakcję dysprozu, przytoczyła jego wyznanie, że podczas rozmowy prowadzonej z Lecoq de Boisbaudran, dowiedział się, iż ten większość frakcji wykonał na swojej marmurowej płycie kominka [10, 11]. Dopiero kiedy około 1950 roku Frank Spedding wraz ze swoimi współpracownikami z Iowa State University opracował technikę chromatografii jonowymiennej dopiero wtedy dostępne stały się czyste próbki dysprozu. Od tego momentu stało się możliwe wydajne oddzielanie pierwiastków ziem rzadkich, jednakże obecnie zostało one zastąpione technologią wymiany ciec-z-ciecz.

1.2. WŁAŚCIWOŚCI CHEMICZNE I FIZYCZNE

Pierwiastek dysproz (łac. dysprosium, symbol chemiczny Dy) to pierwiastek o liczbie atomowej 66, 6 okresu bloku F o konfiguracji elektronowej $[\text{Xe}]4f^{10}6s^2$ (Rysunek 1). Naturalnie występujący dysproz zawiera 7 izotopów: ^{156}Dy , ^{158}Dy , ^{160}Dy , ^{161}Dy , ^{162}Dy , ^{163}Dy , ^{164}Dy spośród których najbardziej rozpowszechniony jest ^{164}Dy . Jest metalem ziem rzadkich o metalicznym, srebrzystym połysku. Jego właściwości fizyczne w dużej mierze zależą nawet od niewielkich ilości zanieczyszczeń, tak zwanych domieszek. W temperaturze poniżej 85 K jest ferromagnetykiem, co oznacza, że znajdują się tak zwane domeny magnetyczne (czyli obszary stałego namagnesowania), ale powyżej tej temperatury staje się antyferromagnetykiem (czyli ciałem krystalicznym niewykazującym namagnesowania poniżej pewnej temperatury i przy braku zewnętrznego pola magnetycznego), tak by w temperaturze 179 K stać się paramagnetykiem (tj. ciałem, w którym atomy posiadają wypadkowy moment magnetyczny różny od zera).

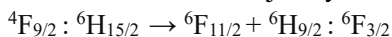


Rysunek 1. Dysproz - pierwiastek chemiczny (rysunek własny)

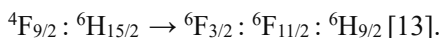
Figure 1. Dysprosium - chemical element (own drawing)

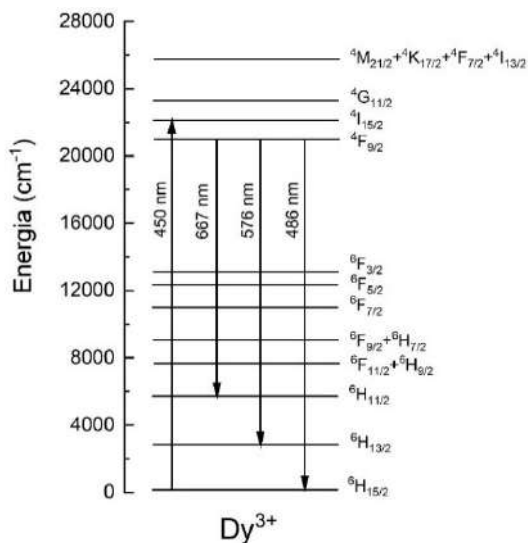
Podstawowym stopniem utlenienia dla wszystkich lantanowców jest stopień trzeci, jest on również trwałym stopniem utlenienia dla jonów dysprozu Dy^{3+} [12]. Dysproz tworzy także jony na drugim i czwartym stopniu utlenienia, jednak o znacznie mniejszej trwałości. Jony dysprozu nie biorą udziału w tworzeniu wiązań z ligandami, a brak zdolności do tworzenia wiązań π wpływa na mniejszą ilość związków chemicznych, które może tworzyć. Ze względu na ciekawe właściwości spektroskopowe, bardzo istotnym aspektem będzie zwrócenie uwagi na rozkład poziomów energetycznych jonów dysprozu (Rysunek 2).

Dla jonów dysprozu(III) poziomem podstawowym jest poziom ${}^6H_{5/2}$. To z niego następują przejścia na poziomy wzbudzone. Jak przedstawiono na Rysunku 2 pomiędzy poziomami energetycznymi powyżej 21000 cm^{-1} występują małe przerwy energetyczne przez co podczas wzbudzenia między poziomami wyższymi dochodzi w wyniku relaksacji wielofononowej do przejść niepromienistych. Dlatego wzbudzony poziom ${}^4F_{9/2}$ jest najbardziej obsadzony i to z niego następuje emisja. Pomiedzy poziomem wzbudzonym ${}^4F_{9/2}$ a niżej położonym ${}^6F_{3/2}$ występuje duża przerwa energetyczna, która wynosi ok. 6000 cm^{-1} , przez co możliwe jest promieniste przejście, efektem którego jest luminescencja żółto-niebieska, charakterystyczna dla jonów Dy^{3+} [13, 14]. Analiza zaprezentowanego schematu energetycznego pozwala zaobserwować, że efektem wzbudzenia jest emisja dla długości fali 486 nm - niebieska, 576 nm - żółta, 667 nm - czerwona, które są wynikiem przejścia promienistego z obsadzonego poziomu wzbudzonego ${}^4F_{9/2}$ odpowiednio na poziomy ${}^6H_{15/2}$, ${}^6H_{13/2}$ i ${}^6H_{11/2}$ [13, 14]. Między jonami dysprozu może dochodzić do relaksacji krzyżowej, która zachodzi między dwoma przejściami:



oraz





Rysunek 2. Schemat poziomów energetycznych jonów dysprozu(III) (rysunek własny na podstawie [13])
 Figure 2. Diagram of energy levels of dysprosium(III) ions (own drawing based on [13])

Podobne zjawisko może mieć miejsce w przypadku rezonansowego transferu energii zachodzącego między poziomami ⁴F_{9/2} i ⁶H_{15/2}. Szczegółowe poznanie oraz wykorzystanie właściwości spektroskopowych jonów dysprozu stało się w ostatnich kilku latach tematem prac badawczych wielu grup naukowców z całego świata. Można również zauważyć rosnący trend zainteresowania właśnie tym pierwiastkiem ziem rzadkich objawiającym się doniesieniami literaturowymi w prestiżowych czasopismach o charakterze międzynarodowym. Często spotyka się zastosowanie jonów Dy³⁺ w postaci domieszki w otrzymywaniu nowoczesnych luminoforów nieorganicznych, czyli związków chemicznych, które pod wpływem wzbudzenia emitują światło. Niniejsza praca pozwoli dostrzec jak wielkie znaczenie odgrywa zastosowanie luminoforów, szkieł czy kropek kwantowych domieszkowanych jonami dysprozu w wielu dziedzinach nauki oraz przemysłu.

1.3. NOWOCZESNE ZASTOSOWANIE DYSPROZU

1.3.1. Luminofory

Jedną z głównych metod otrzymywania nieorganicznych luminoforów jest wysokotemperaturowa reakcja w ciele stałym. Wśród badaczy spotyka się ona z szerokim gronem sympatyków głównie ze względu na niskie koszty nakładów finansowych związanych z brakiem konieczności użycia nowoczesnej i skomplikowanej aparatury. Polega ona na dokładnym przygotowaniu próbek w postaci ciała stałego, a dokładniej proszków z odczynników o wysokiej czystości.

Dzięki wielokrotnemu ucieraniu w moździerzku agatowym, a następnie wygrzewaniu w piecu muflowym w odpowiednio dobranej temperaturze i czasie można otrzymać materiał luminescencyjny dobrej jakości. Wykorzystując tę metodę grupa badawcza pod kierownictwem Xin Zhang na łamach prestiżowego czasopisma *Ceramics International* [15] opisuje wpływ otrzymanych trójkolorowych luminoforów typu $\text{Ca}_2\text{GdNbO}_6$ domieszkowanych trójwartościowymi jonami dysprozu na rozwój diod elektroluminescencyjnych w-LED. Podkreślono możliwości wykorzystania jonów dysprozu jako aktywatora wykazującego trzy różne piki emisji w widmie widzialnym. Połączenie materiałów luminescencyjnych z domieszką w postaci jonów dysprozu z chipami LED emitującymi światło z zakresu ultrafioletu lub bliskiego ultrafioletu pozwala na uzyskanie emisji białego światła. W swojej publikacji skoncentrowali się na otrzymaniu materiału o strukturze podwójnego perowskitu [15, 16-19], czyli typu $\text{AB}'\text{B}''\text{O}_6$ ($\text{A} = \text{Ba}^{2+}, \text{Sr}^{2+}, \text{Ca}^{2+}$ i Mg^{2+}), który charakteryzuje się wydajną luminescencją i wysoką stabilnością termiczną. Zsyntetyzowane próbki, które emitują światło białe nałożone na światło niebieskie przy długości fali równej 483 nm oraz światło żółte przy 575 nm pod wzbudzeniem z zakresu bliskiego ultrafioletu charakteryzują się dobrą wydajnością kwantową o doskonałych właściwościach optycznych. Potwierdzono, że materiały podwójnego perowskitu o strukturze niobanu ABNbO_6 ze względu na różne pozycje krysztalów oraz stabilne właściwości chemiczne i fizyczne są dobrymi materiałami macierzystymi dla luminoforów [20-22]. Wyznaczono dla nich także współrzędne chromatyczności CIE (Commission Internationale de l'Éclairage), co pozwoliło na określenie potencjalnego zastosowania luminoforów w branży oświetleniowej.

Kolejnym przykładem są luminofory nieorganiczne otrzymane przez Ju Li wraz z grupą badawczą [23], również metodą konwencjonalną, tj. wysokotemperaturową reakcją w ciele stałym, typu $\text{Cd}_2\text{MgTeO}_6:\text{Dy}^{3+}$ o wysokiej czystości fazowej, dobrej termostabilności, niskiej toksyczności oraz wysokiej energii aktywacji ($E_a = 0,41$ eV). Zbadano także wpływ domieszki w postaci jonów sodowych na poprawę właściwości fizykochemicznych. Przy długości fali wzbudzenia równej 351 nm dla luminoforu typu $\text{Cd}_2\text{MgTeO}_6:\text{Dy}^{3+}, x\text{Na}^+$ zaobserwowano trzy charakterystyczne piki emisji ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{7/2}$ ($J = 15, 13, 11$). Luminofory te wykazywały głównie żółtą emisję ze względu na wyższą intensywność ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{13/2}$ od pozostałych przejść poziomów energetycznych. Ustalono, że optymalne stężenie domieszki w postaci jonów sodu wyniosło 10%mol, a mechanizm wygaszania stężeniowego oparty był o oddziaływanie kwadrupol-kwadrupol. Zaobserwowano, że niezależnie od różnych stężeń domieszki współrzędne chromatyczności były bardzo zbliżone i znajdowały się w żółtym obszarze. Stwierdzono, że wykazują one potencjał do wykorzystania w polach detekcyjnych w-LED, LFP (ang. latent fingerprint, odcisk palców) i LP (ang. lip print, odcisk warg) [23].

Zarówno LFP jak i LP odgrywają ważną rolę w kryminalistyce, ze względu na ich unikatowość. Wyróżnia się trzy poziomy charakterystyki odcisków palca. Pierwszy z nich oznacza typowe odciski, czyli pierścienie i wiry, poziom drugi to szczegóły odcisku (np. oko, jezioro, wyspa), a poziom 3 określa mikroskopijne szczegóły, np. pory. Ukryte odciski palca mogą pomóc w identyfikacji osób z miejsca zbrodni. Natomiast rozpoznawanie odcisku warg stanowi skuteczne narzędzie w kryminalistycznych badaniach terenowych. Ślady warg to bruzdy i zmarszczki między błoną śluzową wargi a zewnętrzną skórą wargi człowieka. Ich wzór jest bardzo odporny na wszelkie czynniki fizyczne, takie jak obrażenia fizyczne czy ekspozycja na zimno i gorąco [24].

W celu przygotowania luminoforu do zastosowania w potencjalnej detekcji odcisków palców i odcisków warg otrzymano szerokopasmowy wzbudzony żółty luminofor $\text{LaNb}_2\text{VO}_9:\text{Dy}^{3+}$ [24]. Otrzymane przez grupę badawczą Sichun Li materiały luminescencyjne metodą wysokotemperaturowej reakcji w ciele stałym skutecznie zostały wzbudzone przez dwa szerokie pasma przenoszenia ładunku (CTB – ang. charge transfer band, pasmo transferu ładunku) przy wzbudzeniu o długości fali 307 nm. Silne żółte światło przy długości 570 nm przypisano do przejścia poziomu energii ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{13/2}$ jonów Dy^{3+} . Współrzędne chromatyczności zostały umieszczone w obszarze koloru żółtego. Zaproponowano schematyczny diagram etapów wykrywania odcisków palców i odcisku warg na podstawie próbek dostarczonych przez 21-letnią ochotniczkę, która początkowo potarła czystym palcem czoło i odcisnęła do foliowego podłoża, a następnie delikatnie dotknęła ustami foliowe podłoże tworząc odcisk ust. W kolejnym etapie luminofor $\text{LaNb}_2\text{VO}_9:0.10\text{Dy}^{3+}$ nałożono pędzlem na odciski, które zarejestrowano aparatem cyfrowym w świetle ultrafioletowym o długości fali 275 nm. Zaobserwowano, że domieszkowanie jonami dysprozu(III) nie spowodowało żadnych zanieczyszczeń ani znaczących zmian w strukturze krystalicznej. Szerokie wzbudzone pasmo złożone z Dy^{3+} - O^{2-} CTB i V^{5+} - O^{2-} CTB sprzyja wzbudzeniu z regionu NUV. Opisano, że przy wzbudzeniu długością fali 307 nm widmo emisji składa się z trzech pasm emisyjnych: 476 nm (niebieski), 570 nm (żółty) i 659 nm (czerwony), co odpowiada odpowiednio przejściom: ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{15/2}$, ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{13/2}$ oraz ${}^4\text{F}_{9/2} \rightarrow {}^6\text{H}_{11/2}$. W porównaniu z konwencjonalnymi odczynnikami Fe_2O_3 i TiO_2 , wykorzystywanymi w technikach kryminalistycznych, otrzymany luminofor wykazał lepszą wydajność LFP. Uzyskany obraz odcisku warg cechował się wysoką intensywnością fluorescencji oraz dużym kontrastem, dzięki któremu można wyraźnie rozróżnić rozgałęzione, siatkowe, przecinające się i inne cechy tekstury odcisku warg [24].

W pracy opublikowanej w *Chemical Physics* [25] zaprezentowano materiał typu $\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$ współdomieszkowany jonami $\text{Dy}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$ zsyntetyzowany w procesie spiekania w czasie 8 godzin w temperaturze 1300°C . Przygotowano materiał o tak zwanej nieuporządkowanej strukturze, co oznacza, że jedno miejsce krystalograficzne jest wspólne dla różnych typów jonów, a jony te są rozmieszczone losowo w miejscu krystalograficznym. Należy on do rodziny $\text{A}_3\text{BC}_3\text{D}_2\text{O}_{14}$, w której wszystkie jony La^{3+} lokują się w dwunastościennych pozycjach A, jedna piąta jonów Ga^{3+} w oktaedrycznych pozycjach B, trzy piąte jonów Ga^{3+} w tetraedrycznych pozycjach C, natomiast reszta jonów Ga^{3+} , a także wszystkie jony Si^{4+} znajdują się w tetraedrycznych pozycjach D. Jony Ga^{3+} i Si^{4+} rozmieszczone są w miejscach D losowo, czego efektem jest zaburzenie charakterystyczne dla tego typu materiału. Charakterystyka tych zaburzeń indukuje niejednorodne poszerzanie się pasm luminescencji i lasera, podczas gdy jony ziem rzadkich zastępują jony w miejscu A w $\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$. W latach 80-tych i 90-tych zaobserwowano, że ze względu na wysoką stabilność termiczną i niejednorodne poszerzanie pasm lasera, monokryształy $\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$ mogą znaleźć zastosowania jako gospodarze materiałów aktywnych laserowo [25-28]. Natomiast w ostatnich latach zbadano je pod kątem potencjalnego zastosowania w diodach PC-LED [29-31]. Opisano szczegółowy wpływ stężenia domieszek na emisję współdomieszkowanych luminoforów $\text{La}_3\text{Ga}_5\text{SiO}_{14}$ jonami Dy^{3+} oraz Eu^{3+} . Zaobserwowano, że emisja Dy^{3+} słabła, natomiast emisja Eu^{3+} wzrastała wraz ze wzrostem zawartości Eu^{3+} w badanych próbkach, co częściowo spowodowane było wzrostem zawartości jonu sensybilizatora w materiałach luminoforowych. Dodatkowo zmienione intensywności emisji $\text{Dy}^{3+}/\text{Eu}^{3+}$ wskazały, że transfer energii $\text{Dy}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{3+}$ zachodzi przy wzbudzeniu przy 345, 365 i 385 nm [25].

Satheesh R. i inni [32] zsyntetyzowali luminofory molibdenianowe współdomieszkowane jonami dysprozu oraz samaru. Dla przygotowanych materiałów luminescencyjnych potwierdzono strukturę jednoskośną z grupą przestrzenną $c2/c$ wykorzystując dyfrakcję promieniowania rentgenowskiego (XRD). Sprawdzono także luminofory z domieszkowaniem jonami Dy^{3+} lub Sm^{3+} . W pierwszym przypadku, czyli dla materiałów typu $\text{La}_{2-x}\text{Dy}_x(\text{MoO}_4)_3$ ($x = 0,05, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4$) zaobserwowano zmiany współrzędnych koloru CIE w zależności od stężenia jonów Dy^{3+} . Według współrzędnych chromatyczności umieszczonych na diagramie CIE ustalono, że optymalne stężenie jonów dysprozu wynosi $x = 0,2$ ($x = 0,3788, y = 0,4155$), a dla $x > 0,2$ zaobserwowano przesunięcie w stronę standardowej wartości CIE światła białego ($x = 0,33, y = 0,33$) przy długości fali wzbudzenia 388 nm. W przypadku luminoforu $\text{La}_{1,8}\text{Dy}_{0,2}(\text{MoO}_4)_3$ współrzędne CIE wynoszą $x = 0,4106$ i $y = 0,4637$, przesuwając się od emisji światła białego dla długości fali wzbudzenia 352 nm. Jest to spowodowane zróżnicowaniem

intensywności emisji żółto-niebieskiej przy dwóch różnych długościach fal wzbudzenia. Dla luminoforów współdomieszkowanych jonami dysprozu i samaru tj. $\text{La}_{1.8-x}\text{Dy}_{0.2}\text{Sm}_x(\text{MoO}_4)_3$ i $\text{La}_{1.925-x}\text{Sm}_{0.075}\text{Dy}_x(\text{MoO}_4)_3$ potwierdzono możliwość dostrojenia barwy emitowanego światła w celu uzyskania białej emisji z zimnego do ciepłego światła. Wyniki te pokazują, że luminofor $\text{La}_2(\text{MoO}_4)_3$ współdomieszkowany jonami $\text{Sm}^{3+}/\text{Dy}^{3+}$ może znaleźć potencjalne zastosowania w przestrajalnych białych elektroluminescencyjnych diodach LED [32].

W badaniu opisanym przez Gao M. i in. [33] przeanalizowano fotoluminescencję luminoforów CaWO_4 z domieszką Dy^{3+} pod wpływem różnych długości fali wzbudzenia z zakresu światła UV. Zaproponowano wielostrategiczną termometrię ratiometryczną opartą na stosunku intensywności luminescencji (LIR) z przejść termicznie sprzężonych poziomów energetycznych (TCLs) jonów Dy^{3+} . Pod wpływem wzbudzenia wieloma długościami fal z zakresu ultrafioletu luminofory $\text{Dy}:\text{CaWO}_4$ wykazywały charakterystyczną fotoluminescencję dla jonów Dy^{3+} , emitując zarówno w niebieskim, jak i żółtym zakresie. Badania fotoluminescencji prowadzono w temperaturze 300-650 K gdzie zauważono jasną zależność od temperatury, wykazując wysoką czułość bezwzględną i względną ze względu na największą przerwę energetyczną TCL i stosunkowo większą wartość LIR. Zaobserwowano, że właściwości termometryczne wielu schematów LIR nie zmieniały się w zależności od długości fali wzbudzenia, potwierdzając stabilne zachowanie jonów dysprozu i równowagę termiczną TCL, wskazując na potencjalne zastosowanie w luminescencyjnej termometrii luminoforu $\text{Dy}:\text{CaWO}_4$ [33].

Aktualnie istotnym wyzwaniem dla badaczy podejmujących tematykę poprawy termoczulych materiałów fotoluminescencyjnych jest ich ograniczona stabilność termiczna oraz powtarzalność. Jest to związane z ich strukturą chemiczną, przez co nie działają one w podwyższonych temperaturach przez długi czas, co wpływa na ograniczenia w zapobieganiu podrabianiu i przechowywaniu zakodowanych informacji. Li Y. i in. [34] zsyntetyzowali serię podwójnych luminoforów perowskitowych $\text{Cs}_2\text{NaInCl}_6:\text{Sb}^{3+}/\text{Ln}^{3+}$ ($\text{Ln} = \text{Er}, \text{Dy}, \text{Tb}, \text{Ho}$) wykorzystując wysokotemperaturową metodę hydrotermalną. Po wzbudzeniu światłem ultrafioletowym zaobserwowano niebieskie pasmo emisji samospułapkowanych ekscytonów (STE), czyli takich, które powstają w wyniku zniekształcenia sieci indukowanej przez silne sprzężenie elektron (ekscyton) - fonon po fotowzbudzeniu, i wewnętrzne emisje Ln^{3+} . Opierając się na znacznej zmienności kolorów zależnej od temperatury, a także doskonałej stabilności termicznej i wysokiej powtarzalności stwierdzono, że można je zastosować do zapobiegania fałszerstwom i kodowania informacji. Natomiast unikalne właściwości termochromowe i dobra stabilność luminoforów $\text{Cs}_2\text{NaInCl}_6:\text{Sb}^{3+}/\text{Ln}^{3+}$ ($\text{Ln} = \text{Er}, \text{Dy}$,

Tb, Ho) otworzyła drogę do rozwoju termometrów wielomodowych oraz niezawodnych systemów szfrowania informacji z zastosowaniem materiałów termochromowych [34], czyli takich, które opierają się na różnej wrażliwości termicznej dwóch pików emisji, aby uzyskać zmiany koloru.

1.3.2. Szkła

Możliwości dostosowania właściwości fizykochemicznych do różnych aplikacji poprzez wprowadzanie trójwartościowych jonów ziem rzadkich stwarza grupom naukowców możliwość opracowania innowacyjnych rozwiązań w dziedzinie oświetlenia i technologii materiałowej. Znalezienie tanich, ale efektywnych i zrównoważonych źródeł światła wymaga jednak dalszych prac badawczych nad poszukiwaniem nowych metod i materiałów o wysokim potencjale produkcyjnym i niskim wpływie środowiskowym. Wiele grup badawczych w najnowszych doniesieniach literaturowych wykorzystuje jony dysprozu do produkcji nowoczesnych szkieł.

W publikacji Kumari S. i inni [35] opisali wytworzone szkła boranowe, które domieszkowane były jonami dysprozu. Szkła boranowe stosowane są ze względu na niską temperaturę topnienia, wysoką przezroczystość materiału, niski koszt produkcji, wysoki współczynnik załamania światła, niską rozszerzalność cieplną czy prostą metodę ich przygotowania [35-37]. Badania dyfrakcji rentgenowskiej potwierdziły amorficzny charakter, a otrzymane materiały charakteryzowały się dobrą stabilnością termiczną. Wyznaczone współrzędne chromatyczności CIE obliczone na podstawie danych emisyjnych mieszczą się w obszarze białym stąd zaproponowano wykorzystanie tych szkieł do produkcji białych diod elektroluminescencyjnych oraz innych zastosowań w oświetleniu półprzewodnikowym.

Tematykę szkieł w tym przypadku z fosforanem cynkowo-glinowo-sodowym (ZnAlNaP) domieszkowanym jonami dysprozu o składzie chemicznym $(10-x)\text{ZnO}-20\text{Al}_2\text{O}_3-10\text{Na}_2\text{O}-60\text{P}_2\text{O}_5-x\text{Dy}_2\text{O}_3$ ($x = 0,1-2,0\%$ mol) rozwinął Vidhi i inni [38]. W pracach eksperymentalnych dokonał porównania szkieł domieszkowanych jonami dysprozu oraz bez zawartości domieszki, stwierdzając w oparciu o badania termogravimetryczne, że próbki z niedomieszkowanym szkłem ZnAlNaP wykazały jego stabilność termiczną i ogólną utratę masy. Na podstawie analizy widm emisji, wzbudzenia oraz zaniku fotoluminescencji sprawdzono przydatność otrzymanych szkieł do urządzeń oświetleniowych. Emisja zarejestrowana przy wzbudzeniu 350 nm pokazała dwa główne pasma w obszarach niebieskim i żółtym. Natomiast badania fotoluminescencji w zależności od temperatury szkieł typu $\text{ZnAlNaPDy}1.0$ wykazały energię aktywacji wynoszącą 0,212 eV przy spadku intensywności luminescencji o 25,6%. Wszystkie badania spektroskopowe przeprowadzone na zsyntetyzowanych

szklach ZnAlNaPDy ostatecznie ujawniły ich doskonałą naturę do wytwarzania niezawierających epoksydów diod elektroluminescencyjnych (w-LED) [38].

W badaniu przeprowadzonym przez Hathot S. F. i in. [39] opracowano szereg szklanych matryc barowo-borotellurowych z uwzględnieniem różnych stężeń domieszkowania tlenku dysprozu(III), Dy_2O_3 otrzymanych metodą topienia i szybkiego chłodzenia. Sprawdzono wpływ domieszkowania Dy_2O_3 na cechy fizyczne i spektroskopowe szkieł. Do produkcji szkieł wykorzystano tlenek baru (BaO), dwutlenek telluru (TeO_2), tlenek boru (B_2O_3) i tlenek dysprozu. Charakterystyka strukturalna sporządzona w oparciu o dyfrakcję promieniowania rentgenowskiego oraz analizę Ramana potwierdziła wpływ zmiany stężenia tlenku dysprozu na struktury sieci szkła. Natomiast analiza widm absorpcji i emisji zsyntetyzowanych szkieł wykazała silną korelację ze zmianami strukturalnymi, które wynikają również z domieszkowania Dy_2O_3 , efektem czego jest powstanie więcej mostkującego tlenu BO, poprawiając tym samym ogólne właściwości fizyczne szkieł. Wraz ze wzrostem stężenia domieszki zaobserwowano wzrost wartości przerwy energetycznej i wskaźnika załamania. Analiza widm emisji szkieł wykazała cztery intensywne piki przy długościach 474, 485, 564 i 580 nm. Ustalono, że wszystkie szkła wykazały emisję światła o barwie niebieskiej i żółtej, które odpowiednio przypisano przejściom ${}^4F_{9/2} \rightarrow {}^6H_{15/2}$ i ${}^4F_{9/2} \rightarrow {}^6H_{13/2}$ jonów Dy^{3+} . Zaproponowano składy szkieł, które mogą znaleźć potencjalne zastosowania w ogniwach słonecznych, sensorach czy laserach ciała stałego [39].

Badaniem właściwości optycznych związków polikrystalicznych Dy^{3+} : $(Sr_{1-x}Ca_x)_3Gd_2(BO_3)_4$ ($x = 0-0,9$) domieszkowanych różnymi stężeniami jonów Ca^{2+} otrzymanych na drodze reakcji stałej, mających na celu poprawę możliwości emisji przez kryształ zajął się Gong H. wraz z grupą naukowców [40]. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych strukturalnych oraz spektralnych ustalone zostało optymalne domieszkowanie jonami wapnia na poziomie 60%at. Następnie kryształ o wzorze $Dy^{3+}:(Sr_{0,4}Ca_{0,6})_3Gd_2(BO_3)_4$ uzyskano metodą Czochralskiego, dla którego wydajność kwantowa fluorescencji wyniosła 52,5%, która to w porównaniu z kryształem $Dy^{3+}:Sr_3Gd_2(BO_3)_4$, została znacząco poprawiona zwiększając także możliwości aplikacyjne.

W pracach doświadczalnych przeprowadzonych przez Alqarni A.S. i innych [41] zsyntetyzowano za pomocą konwencjonalnej procedury hartowania w stopie i scharakteryzowano nową serię szkieł o składzie $30B_2O_3-15CaMg(CO_3)_2-(55-x)TeO_2-xDy_2O_3$ proponując dla ułatwienia skrót BDTxDy. Naukowcy podkreślili, że analiza widm FTIR i stosunek N4 potwierdziły, że Dy_2O_3 może działać jako modyfikator sieci, przekształcając jednostki $BO_3 \rightarrow BO_4$ oraz $TeO_3 \rightarrow TeO_4$. Na podstawie widm absorpcji przedstawiono charakterystykę tworzenia wiązania

Dy^{3+} z jonem O^{2-} , siły oscylatora, energie przerwy energetycznej pasma oraz jednostki intensywności Judda-Ofelta. Na widmach emisji wykazano, że wzbudzenie falą o długości 350 nm, ukazało trzy przejścia f-f, zlokalizowane przy długościach fali 482, 575 i 662 nm, przypisane odpowiednio do przejść ${}^4F_{9/2} \rightarrow {}^6H_{15/2}$, ${}^6H_{13/2}$ i ${}^6H_{11/2}$, podkreślając, że przejście ${}^4F_{9/2} \rightarrow {}^6H_{11/2}$ charakteryzowało się największą emisją i lepszymi właściwościami radiacyjnymi. Szkła BDTxDy emitują światło zbliżone do światła białego zgodnie z diagramem chromatyczności CIE 1931 oraz wykazują wysoką efektywność kwantową, co czyni je potencjalnym kandydatem do zastosowań laserowych oraz jako źródło światła białego.

Nad termicznie stabilną szklaną ceramiką (GCs) otrzymaną na drodze procesu krystalizacji w stopie domieszkowaną tlenkiem dysprozu(III) i tlenkiem samaru(III), tj. Dy_2O_3/Sm_2O_3 zawierającą kryształ $La_2Sn_2O_7$ z możliwością regulacji luminescencji pracował Zhao X. i in. [42]. Optymalne warunki obróbki cieplnej otrzymanego materiału ustalono na poziomie $650^\circ C/1,5$ h. Na widmach emisji podczas wzbudzenia o długości fali 362 nm, zaobserwowano transfer energii z $Dy^{3+} \rightarrow Sm^{3+}$ w próbkach domieszkowanych Dy_2O_3/Sm_2O_3 . Interakcję dipolowo-dipolową elektryczną przypisano mechanizmowi transferu energii z jonów Dy^{3+} do Sm^{3+} zgodnie z równaniem Dexter'a dotyczącym transferu energii. Potwierdzono wysoką stabilność próbek ceramiki szklanej domieszkowanej $0,5\%Dy_2O_3-0,4\%Sm_2O_3$ w zakresie od 298 K do 458 K, a energię aktywacji hartowania termicznego przy 575 nm oszacowano na 0,265 eV. Na podstawie współrzędnych chromatyczności i skorelowanej temperatury barw, stwierdzono możliwość uzyskania emisji ciepłego białego światła i zastosowania materiału w diodach elektroluminescencyjnych emitujących ciepłe białe światło (w-LEDs).

Jarucha N. i in. [43] prowadzili badania nad otrzymaniem szkieł glinowo-sodowo-wapniowych aktywowanych jonami dysprozu do generowania chłodnego białego światła w zastosowaniach w-LED. Widma emisyjne fotoluminescencji szkieł domieszkowanych jonami Dy^{3+} wykazały większą intensywność emisji przy 483 nm (światło niebieskie) i 575 nm (światło żółte), które są krytycznymi długościami fal dla materiałów wytwarzających światło białe. Na podstawie widm emisyjnych oszacowano współrzędne chromatyczności CIE 1931 i odpowiednią temperaturę barw, ukazując jej przesunięcie w kierunku zimnego białego światła.

1.3.3. Kropki kwantowe

Wpisując się w aktualne trendy światowych badań nad kropkami kwantowymi, grupa naukowców pod kierownictwem Balan A. [44] na łamach czasopisma *Bulletin of Materials Science* opublikowała wyniki badań dotyczących działania przeciwnowotworowego in vitro poprzez nanonośnik węglowej kropki kwantowej

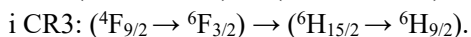
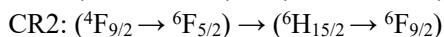
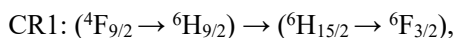
domieszkowany dysprozem. W ostatnich latach kropki węglowe (CD) stają się coraz bardziej popularne ze względu na doskonałą i przestrajalną fotoluminescencję (PL), wysoką wydajność kwantową (QY), niską toksyczność, mały rozmiar, znaczną biokompatybilność i niskie źródła kosztów, zapewniając ważne zastosowania w wielu dziedzinach takich jak kataliza, biomedycyna, przeciwdziałaniu podrabianiu czy w urządzeniach optoelektronicznych [45].

Według skróconej definicji kropek węglowych (CDs) przedstawionej przez Liu J. wraz z grupą badawczą, są to materiały na bazie węgla o quasi-0D (niemal zerowej wymiarowości) o rozmiarze poniżej 20 nm, a fluorescencja jest ich właściwością [45]. Ostatnio, duże zainteresowanie wzbudziły także ich magnetyczne właściwości. Otrzymano nowatorski nanomateriał CQD domieszkowany dysprozem, wykonany jako kompozyt z polimerem β -cyklodekstryna-glikol polietylenowy-folian (ang. β -cyclodextrin-polyethylene glycol-folate polymer). Rozmiar nanokompozytów typu polym-CQDs:Dy wyniósł $11,1 \pm 2,4$ nm, podkreślając, że zgłoszony materiał domieszkowany Dy jest nieco większy, co pozwala mu skuteczniej wytrzymać klirens nerkowy. Kropki kwantowe Dy-CQDs wykazały szeroki pas absorpcji spektralnej, którego koniec sięga 800 nm, a także superparamagnetyczne zachowanie ze względu na podstawienie Dy^{3+} w materiale, co sprawia, że są one odpowiednie do zastosowań w bioobrazowaniu czyniąc je strategicznymi w celu nadania właściwości magnetycznych. Lek przeciwnowotworowy jest uwalniany powoli i skutecznie przez ponad 100 godzin z nanonośnika, co stanowi udany przykład uwalniania kontrolowanego. Ponadto było to dwuetapowe uwalnianie. Stwierdzono, że polimer CD-PEG-fol umożliwia znaczną enkapsulację leku ze względu na swoją nowatorską strukturę [44].

Następnie w swojej pracy Wei K. i inni [46] przedstawili badania możliwości regulacji konwersji energii w górę w nanomateriałach domieszkowanych jonami ziem rzadkich w celu opracowania wysokoczułych optycznych przetworników temperatury. Podkreślono problem ostrego wygaszania termicznego fluorescencji oraz niską wydajność transferu energii stanowiące obecnie ograniczenia dla dalszego rozwoju w tej dziedzinie. Zaprezentowano wyniki przeprowadzonych eksperymentów na perowskitowych kropkach kwantowych $CsPbBr_3$ (PQD), otrzymanych metodą hartowania w stopie, z domieszką jonów Dy^{3+} w szkle borokrzemianowym, w celu poznania właściwości termochromowych. Zwrócono uwagę na nowatorskie zjawisko, polegające na tym, że powstałe emisje bimodalne pochodzą z luminescencyjnego aktywnego centrum $CsPbBr_3$ oraz zabezpieczonego przed wpływem temperatury jonu dysprozu, przyczyniając się do niezwyklej czułości względnych ($2,631\% K^{-1}$). Interesującym efektem badań jest fakt, że polichromatyczna luminescencja szkła osadzonego w PQD, zależna

od temperatury, została wykazana jako wzbudzona światłem ultrafioletowym o długości fali 365 nm. Przewiduje się, że dzięki precyzyjnej kontroli centrów luminescencyjnych i gamy kolorów możliwe będzie projektowanie materiałów wrażliwych na temperaturę opartych na PQD do zastosowań optycznych.

Ca N. X. i inni [47] pracowali nad wprowadzeniem jonów Dy^{3+} do półprzewodnikowych kropek kwantowych CdS ($Cd_{1-x}Dy_xS$) wykorzystując moką metodę chemiczną. Obecność jonów Dy^{3+} w kropkach kwantowych CdS oraz zajęcie miejsca jonów kadmu w sieci krystalicznej gospodarza CdS przez jony dysprozu zostały potwierdzone za pomocą spektroskopii rentgenowskiej z dyspersją energii (EDX). Wyniki analizy dyfrakcji rentgenowskiej (XRD) oraz widm absorpcji ujawniły, że zsyntetyzowane kropki kwantowe posiadały strukturę wurtzytu (WZ) o wielkości cząstki około 4-5 nm. Widma absorpcji kropek kwantowych w obszarze IR i VIS wykazały sześć pików o długościach fal wynoszących 732, 804, 906, 1103, 1285 i 1686 nm, odpowiadających odpowiednio przejściom jonów dysprozu(III): ${}^6H_{15/2} \rightarrow {}^6F_{3/2}$, ${}^6H_{15/2} \rightarrow {}^6F_{3/2}$, ${}^6H_{15/2} \rightarrow {}^6F_{7/2}$, ${}^6H_{15/2} \rightarrow {}^6F_{9/2}+{}^6H_{7/2}$, ${}^6H_{15/2} \rightarrow {}^6F_{11/2}+{}^6H_{11/2}$ i ${}^6H_{15/2} \rightarrow {}^6H_{11/2}$. Zbadano również proces transferu energii z CdS do jonów Dy^{3+} wskazując, że proces ten powoduje tłumienie pasma emisji gospodarza, ale zwiększenie intensywności luminescencji jonów Dy^{3+} . Zauważono, że zachowanie luminescencji Dy^{3+} przy wysokich stężeniach jest związane z wygaszaniem stężeniowym poprzez procesy relaksacji krzyżowej:



Wyniki analizy diagramu chromatyczności CIE wskazują, że kropki kwantowe $Cd_{1-x}Dy_xS$ są potencjalnymi kandydatami do zastosowań oświetleniowych, emitując białe światło przy odpowiednich stężeniach jonów Dy^{3+} .

Rozwojowi obiecującej i atrakcyjnej technologii ogniw słonecznych uczulonych kropkami kwantowymi (QDSSC) opartymi na II-VI (QD II-VI) sprzyjają ich unikalne właściwości. Niestety ich zastosowanie, a zwłaszcza QD CdTe nadal są ograniczone. Amani-Ghadim A. R. i inni [48] w swojej pracy opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie *Journal of Power Sources* zaprezentowali opracowane materiały typu rdzeń/powłoka CdS domieszkowane CdTe@Dy, współczuły QD CdSe jako sensybilizator w QDSSC w celu zwiększenia zakresu i wydajności zbierania światła, przyspieszenia separacji ładunków i tłumienia rekombinacji ładunków. Otrzymane QDSSC z wykorzystaniem fotoanody CdS/CdSe/ZnS z domieszką $TiO_2/CdTe@Dy$ charakteryzowały się najlepszym prądem zwarcia ($J_{sc} = 20,08 \text{ mA/cm}^2$) i wydajnością konwersji mocy ($\eta=8,26\%$) w porównaniu z innymi

fotoanodami zawierający TiO_2/CdTe , $\text{TiO}_2/\text{CdTe}@\text{CdS}$, $\text{TiO}_2/\text{CdTe}@\text{CdS}/\text{ZnS}$, $\text{TiO}_2/\text{CdTe}@\text{CdS}/\text{CdSe}/\text{ZnS}$ i $\text{TiO}_2/\text{CdTe}@\text{CdS}/\text{CdSe}/\text{Dy}$ -domieszkowany ZnS .

Szczegółowa analiza wyników uzyskanych ze spektroskopii rozproszonego odbicia, absorpcji dyfuzyjnej, fotoluminescencji i elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej (EIS) ujawniła między innymi, że struktura rdzeń/skorupa typu CdTe/CdS II posiada szeroki zakres absorpcji oraz wolniejszą szybkość rekombinacji. Potwierdzono, że obecność kationów Dy w kryształce CdS przyczynia się do zwiększenia prędkości transferu ładunku do pasma przewodnictwa TiO_2 , co może dodatkowo wpłynąć na poprawę wydajności ogniw słonecznych.

UWAGI KOŃCOWE

Niniejsza praca przeglądowa przedstawia analizę i prezentację aktualnego stanu wiedzy dotyczącej znaczenia zastosowań jonów dysprozu w nowoczesnych materiałach. Zaprezentowano w niej rys historyczny, omówiono właściwości fizyczne i chemiczne dysprozu oraz jego praktyczne zastosowania w wielu dziedzinach nauki i przemysłu, uwzględniając najnowsze osiągnięcia naukowe oraz technologiczne.

Ostatnie lata świadczą o wysokim potencjale aplikacyjnym dysprozu w nowoczesnych materiałach. Trend ten potwierdzają liczne raporty literaturowe opublikowane w prestiżowych międzynarodowych czasopismach przez grupy badawcze z całego świata. Jony Dy^{3+} są powszechnie stosowane na przykład jako domieszki w produkcji nowoczesnych luminoforów nieorganicznych, czyli materiałów emitujących światło w wyniku ich wzbudzenia. Naukowcy intensywnie pracują nad udoskonaleniem metod ich otrzymywania, obniżeniem kosztów syntezy, zwiększeniem efektywności emisji, obniżeniem toksyczności czy poprawą stabilności termicznej co wciąż zwiększa ich możliwości aplikacyjne. W swoich pracach w sposób szczególnie istotny podkreślają kluczową rolę dysprozu jaką odgrywa w rozwoju diod elektroluminescencyjnych, ogniw słonecznych, sensorów, materiałów pomagających w zapobieganiu podrabianiu, urządzeniach optoelektronicznych, ale także w biomedycynie i kryminalistyce. Stawiają sobie za cel opracowanie coraz to bardziej innowacyjnych i atrakcyjnych technologii np. w produkcji nowoczesnych ogniw słonecznych opartych na kropkach kwantowych [48]. Publikują wyniki badań dotyczących działania przeciwnowotworowego *in vitro* poprzez nanoosznik węglowej kropki kwantowej domieszkowany dysprozem [47]. Wpisują się tym samym w gwałtownie rozwijający się trend ostatnich lat dotyczący kropek węglowych, które swoją popularność zyskują ze względu na doskonałą i przestrajalną fotoluminescencję, wysoką wydajność kwantową, niską toksyczność, mały rozmiar, znaczną biokompatybilność czy niskie źródła kosztów, zapewniając możliwości zastosowania w biomedycynie czy katalizie.

Podsumowując, zaprezentowana analiza, wyniki i spostrzeżenia wskazują na obiecującą przyszłość materiałów domieszkujących jonami dysprozu jako materiałów wysokim potencjale aplikacyjnym, ale także wskazuje na wyzwania jakie stoją przed naukowcami w najbliższym czasie.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Karas, *Kwartalnik Historii Nauki i Techniki*, 2020, **4**, 101
- [2] M. Burchard-Dziubińska, *Gospodarka W Praktyce I Teorii*, 2014, **34**, 21
- [3] N. Dushyantha, N. Batapola, I. M.S.K. Ilankoon, S. Rohitha, R. Premasiri, B. Abeysinghe, N. Ratnayake, K. Dissanayake, *Ore Geology Reviews*, 2020, **122**, 103521
- [4] Lanthanides, Tantalum and Niobium: Mineralogy, Geochemistry, Characteristics of Primary Ore Deposits, Prospecting, Processing and Applications edited by Peter Möller, Petr Cerny, and Francis Saupe, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1986
- [5] J.H.L Voncken, *The Rare Earth Elements: An Introduction*, Springer, 2016
- [6] C.R. Neary, D.E. Highley, *Rare Earth Element Geochemistry*, 1983, **12**, 423
- [7] P.E. Lecoq de Boisbaudran, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci*, 1886, **102**, 1003
- [8] P.E. Lecoq de Boisbaudran, *The Chemical News*, 1886, **53**, 265
- [9] D.N. Trifonow, V.D. Trifonow, *Pierwiastki chemiczne. Jak je odkryto (OA Glebov i IV Poluyan, tłum.)*, Moskwa: Wydawnictwo Mir, 1985
- [10] M. E. Weeks, *J. Chem. Educ.*, 1932, **9**, 1751
- [11] G. URBAIN, *Chew. Ztg.*, 1912, **36**, 929
- [12] W. Brzyska, *Lantanowce i aktynowce*, WNT, Warszawa, 1996
- [13] D. Rajesh, Y.C. Ratnakaram, M. Seshadri, A. Balakrishna, T. Satya Krishna, *J. Lumin.*, 2012, **132**, 841
- [14] I. Rayappan, K. Maheshvaran, S. Babu, K. Marimuthu, *Phys. Status Solidi A*, 2012, **209**, 570
- [15] X. Zhang, R. Cui, M. Zhang, C. Deng, *Ceram. Int.*, 2024, **50**, 6658
- [16] Y. Xiang, Z. Liu, Y. Gao, L. Feng, T. Zhou, M. Liu, Y. Zhao, X. Lai, J. Bi, D. Gao, *J. Chem. En.*, 2023, **456**, 140901
- [17] Q. Sun, S. Wang, B. Devakumar, L. Sun, J. Liang, T. Sakthivel, S. J. Dhoble, X. Huang, *J. Alloys Compd.*, 2019, **804**, 230
- [18] X. Geng, Y. Xie, Y. Ma, Y. Liu, J. Luo, J. Wang, R. Yu, B. Deng, W. Zhou, *J. Alloys Compd.*, 2020, **847**, 156249
- [19] J. Zhu, T. Yang, H. Li, Y. Xiang, R. Song, H. Zhang, B. Wang, *J. Chem. En.*, 2023, **471**, 144550
- [20] Y. Hua, W. Ran, J. S. Yu, *J. Chem. En.*, 2021, **406**, 127154
- [21] Y. Hua, J. S. Yu, *Ceram. Int.*, 2021, **47**, 6059
- [22] X. Zhang, R. Cui, K. Guo, M. Zhang, J. Zhang, C. Deng, *Ceram. Int.*, 2023, **49**, 15402
- [23] J. Li, Z. Wang, X. Xie, J. Li, R. Yang, C. Wang, R. Zhao, R. Yu, S. Xie, Y. Ji, *J. Alloys Compd.*, 2024, **981**, 173620
- [24] S. Li, J. Guo, W. Shi, X. Hu, S. Chen, J. Luo, Y. Li, J. Kong, J. Che, H. Wang, B. Deng, R. Yu, *J. Lumin.*, 2022, **244**, 118681
- [25] Q. Luo, Q. Li, *Chem. Phys.*, 2024, **580**, 112215
- [26] A. A. Kaminskii, I. M. Silvestrova, S. E. Sarkisov, G. A. Denisenko, *Phys. Status Solidi A*, 1983, **80**, 607
- [27] H. J. Eichler, D. Ashkenasi, H. Jian, A. A. Kaminskii, *Phys. Status Solidi A*, 1994, **146**, 833
- [28] A. A. Kaminskii, B. V. Mill, A. V. Butashin, K. Kurbanov, L.A. Polyakova, *Phys. Status Solidi A*, 1990, **120**, 253

- [29] N. N. Zhang, X. X. Jiang, Y. N. Wang, X. R. Pan, Y. Y. Zhang, B. Liu, Y. G. Yang, X. P. Wang, *J. Alloys Compd.*, 2023, **932**, 167626
- [30] N. N. Zhang, Y. G. Yang, X. Y. Yan, M. Q. Wang, Y. Y. Zhang, H. D. Zhang, R. Zhang, C. C. Qiu, F. D. Chen, J. Y. Wang, *Ceram. Int.*, 2023, **49**, 16080
- [31] H. Yuan, Y. Bai, G. Wang, L. Xu, H. Jia, X. Sun, *Ceram. Int.*, 2023, **49**, 18000
- [32] R. Sathesh, M. Venugopal, S. P. Anusree, V. S. Dhanya, H. Padma Kumar, *J. Mol. Struct.*, 2023, **1281**, 135111
- [33] M. Gao, B. Cao, Z. Liao, L. Qiu, Y. He, B. Dong, *Mater. Res. Bull.*, 2024, **172**, 112667
- [34] Y. Li, S. Xu, Y. Gao, Y. Cao, X. Zhang, H. Yu, Y. Wang, T. Liu, B. Chen, *Ceram. Int.*, 2024, **50**, 13378
- [35] Kumari, Anu, A. Prasad, P. Rohilla, A. S. Rao, *Mater. Sci.: Mater. Electron.*, 2023, **34**, 907
- [36] S.A. Azizana, S. Hashima, N. A. Razaka, M. H. A. Mhareb, Y.S.M. Alajerami, N. Tamchek, *J. Mol. Struct.*, 2014, **1076**, 20
- [37] G. N. Carneiro, H. Vargas, J. A. Sampaio, *J. Alloys Compd.*, 2019, **777**, 1327
- [38] V. Vidhi, W. Ankita; Anu; A. S. Rao, *Opt. Mater.*, 2022, **132**, 112863
- [39] S. F. Hathot, B. M. Al Dabbagh, H. Aboud, *Chalcogenide Letters*, 22024, **21**, 201
- [40] X. Gong, S. He, L. Liu, Y. Huang, L. Zhang, F. Yuan, Z. Lin. *J. Lumin.*, 2024, **267**, 120383
- [41] I. Bulusa, A. S. Alqarni, N. N. Yusof, I. M. Danmallam, M. Alomar, S. K. Ghoshal, *Opt Laser Technol*, 2024, **170**, 110327
- [42] X. Zhao, S. Xu, L. Wang, Y. Guo, W. Bao, H. Zhang, *J. Lumin.*, 2024, **266**, 120319
- [43] N. Jarucha, Y. Ruangtaweep, P. Meejitpaisan, S. Kothan, H. J. Kim, J. Kaewkhao, *Optik*, 2024, **299**, 171604
- [44] A. Balan, M. M. R. Kennedy, V. Manikantan, A. Alexander, G. S. Varalakshmi, S. Ramasamy, A. S. Pillai, I. V. M. V. Enoch, *Bull. Mater. Sci.*, 2024, **47**, 28
- [45] J. Liu, R. Li, B. Yang, *ACS Cent. Sci.*, 2020, **6**, 2179
- [46] K. Wei, P. Li, Y. Duan, S. Zhang, L. Chen, S. Xu, J. Zhang, *J. Non-Cryst. Solids*, 2021, **57015**, 121022.
- [47] A. R. Amani-Ghadim, M. Mousavi, F. Bayat, *J. Power Sources*, 2022, **53915**, 231624

Praca wpłynęła do Redakcji 4 kwietnia 2024 r.

PEROWSKITY – PRZYSZŁOŚĆ TECHNOLOGII FOTOWOLTAICZNEJ

PEROVSKITES – THE FUTURE OF PHOTOVOLTAIC TECHNOLOGY

Justyna Czajka

*Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej,
Politechnika Bydgoska im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich,
Seminarijna 3, Bydgoszcz, 85-326, Polska
e-mail: justyna.czajka@pbs.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Perowskity

1.1. Definicja

1.2. Zastosowanie w ogniwach fotowoltaicznych


1.3. Przyszłość perowskitowych ogniw słonecznych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Justyna Czajka, adiunkt w Zakładzie Chemii Ogólnej i Nieorganicznej na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Bydgoskiej im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich. Zainteresowania naukowe związane są z projektowaniem nieorganicznych luminoforów domieszkowanych jonami lantanowców(III). Stypendystka projektu „Krok w przyszłość – stypendia dla doktorantów V edycja” w roku akademickim 2014-2015 realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki przez Urząd Marszałkowski Województwa Kujawsko-Pomorskiego. Realizowała działanie naukowe Miniatura 5 finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w tematyce nowoczesnych materiałów luminescencyjnych.



 <https://orcid.org/0000-0001-6404-9020>

ABSTRACT

The rapid technological development necessitates the creation of increasingly new and more efficient solutions in photovoltaics, where the concept of perovskite solar cells is playing an ever-growing role. Perovskites, as an extensive and diverse group of chemical compounds characterized by a specific ABX_3 crystal structure, exhibit exceptional electrical and optical properties, making them one of the most attractive groups for applications in modern photovoltaics.

The following review article illustrates how the understanding of perovskite solar cells has evolved over the past decade. It emphasizes the significant role that scientists worldwide have played in addressing various challenges, such as the stability and durability of perovskites under harsh conditions. The research findings also highlight the importance of designing new perovskite compositions that exhibit increased stability and lower degradation rates. Scientists are also exploring innovative encapsulation techniques to protect the perovskite layers from environmental factors, which is crucial for ensuring their long-term performance.

As a result of their research, there has been an improvement in the efficiency of solar energy conversion in modern cells, enabling them to compete with conventional silicon technologies, while the potential of tandem solutions presents new opportunities for their development.

Keywords: perovskite, solar cells, photovoltaic cell structure, perovskite solar cells
Słowa kluczowe: perowskity, ogniwa słoneczne, struktura ogniwa fotowoltaicznego, perowskitowe ogniwa słoneczne

WYKAZ STOSOWANYCH SYMBOLI I OZNACZEŃ

BAI	– ang. n-butylammonium iodide, jodek n-butyloamoniowy
DFT	– ang. density functional theory, teoria funkcjonału gęstości
DMPESI	– ang. dimethylphenethylsulfonium iodide, jodek dimetylofenetylosulfoniowy
DMSO	– ang. dimethyl sulfoxide, dimetylosulfotlenek
EBSO	– ang. electron backscatter diffraction, dyfrakcja elektronów odbitych
FTIR	– ang. Fourier-transform infrared spectroscopy, spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera
FTO glass	– ang. fluorine-doped tin oxide glass, szkło powlekane tlenkiem cyny z domieszką fluoru
HTM	– ang. hole transport material, materiały transportujące dziury
ISOS	– ang. International Summit on Organic Photovoltaic Stability, Międzynarodowy Szczyt na Temat Stabilności Organicznej Fotowoltaiki
ISOS-LC	– ang. light-dark cycling, cykl światło-ciemność
ISOS-V	– ang. electrical bias in the dark, polaryzacja elektryczna w ciemności
ITO	– ang. indium tin oxide, tlenek indu i cyny
LED	– ang. light emitting diode, dioda elektroluminescencyjna
LPD	– ang. liquid phase deposition, metoda osadzania w fazie ciekłej
ML	– ang. machine learning, uczenie maszynowe
OPV	– ang. organic photovoltaic cells, organiczne ogniwa fotowoltaiczne
PC	– ang. photonic crystal, kryształ fotoniczny
PCE	– ang. power conversion efficiencies, sprawność konwersji mocy
PLQY	– ang. photoluminescence quantum yield, wydajność kwantowa fotoluminescencji
PPPH	– ang. planar perovskite-perovskite heterojunctions, heterozłącze planarne perowskit-perowskit
PSC	– ang. perovskite solar cells, perowskitowe ogniwa słoneczne
PTAA	– ang. poly(triarylamine), politriaryloamina
PV	– ang. photovoltaic technologies, technologie fotowoltaiczne
SSAIR	– ang. solvent-assisted interfacial reaction, reakcja międzyfazowa wspomagana rozpuszczalnikiem
V_{oc}	– ang. open circuit voltage, napięcie obwodu otwartego
XPS	– ang. X-ray photoelectron spectroscopy, rentgenowska spektrometria fotoelektronów

WPROWADZENIE

Pojęcie perowskitów coraz częściej pojawia się w kontekście nowoczesnych technologii energetycznych, głównie w dziedzinie fotowoltaiki czy odnawialnych źródeł energii. Stanowią one bardzo rozległą i zróżnicowaną grupę związków chemicznych charakteryzującą się specyficzną strukturą krystaliczną typu ABX_3 . Ponadto, cechują się wyjątkowymi właściwościami elektrycznymi oraz optycznymi, a dzięki możliwości ich modyfikacji należą obecnie do jednej z najbardziej atrakcyjnych grup materiałów do zastosowań w fotowoltaice, optoelektronice, katalizie czy fotokatalizie.

Intensywne badania prowadzone w ostatnich latach nad perowskitowymi ogniwami słonecznymi doprowadziły do poprawy efektywności konwersji energii słonecznej, przez co stały się konkurencyjne dla konwencjonalnych technologii krzemowych. Natomiast możliwość zastosowania rozwiązań tandemowych stawia przed naukowcami nowe światło na ich rozwój. Głównym problemem przed którym stoją grupy badawcze, utrudniającym komercjalizację, jest trwałość i stabilność tych materiałów w trudnych warunkach, takich jak wilgoć, wysokie czy niskie temperatury.

W niniejszej pracy zaprezentowano przekrój wybranych artykułów naukowych opublikowanych w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, mający na celu ukazanie szybkiego rozwoju perowskitów przeznaczonych do technologii fotowoltaicznych. Publikacje naukowe, które ukazywały się z dużą częstotliwością w ostatniej dekadzie, świadczą o ciągłej konieczności dopracowania perowskitowych ogniw słonecznych, ale również zwracają uwagę na istotny aspekt ekonomiczny. Faktem jest, że postęp badań może zrewolucjonizować aktualny przemysł energetyczny, co tłumaczy tak wielkie zainteresowanie świata nauki tą tematyką.

1. PEROWSKITY

1.1. DEFINICJA

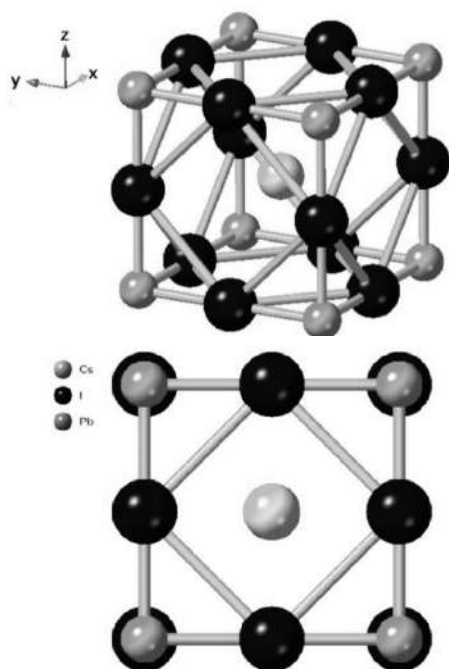
Perowskity stanowią rozległą i zróżnicowaną klasę związków chemicznych charakteryzującą się specyficzną strukturą krystaliczną typu ABX_3 . Nazwa tej grupy związków pochodzi od nazwiska rosyjskiego mineraloga Lwa Perowskiego, a została nadana na cześć minerału tytanianu wapnia – $CaTiO_3$ odkrytego przez niemieckiego mineraloga Gustava Rosego w 1839 roku. Struktura perowskitów jest bardzo elastyczna pod względem możliwości modyfikacji chemicznych, przez co perowskity należą obecnie do jednej z najbardziej atrakcyjnych grup materiałów do zastosowań w fotowoltaice, optoelektronice, katalizie czy fotokatalizie.

Jedna z pierwszych definicji opisująca ich strukturę ukazała się w czasopiśmie *Nature* w 1943 roku [1]. Autorzy pracy H. J. Goldschmidt i J. R. Rait opisują minerał perowskit $CaO.TiO_2$ (przyt. dawny zapis) jako prototyp struktur krystalicznych dużej grupy związków, w którym komórka elementarna jest zasadniczo sześcienna, ale dla większości członków zniekształcona w różnym stopniu w sposób rombowy, jednoskośny lub trójskośny. Podkreślając, że dotychczas skład ABX_3 był uważany za charakterystyczny dla tej struktury, natomiast A i B stanowią jony metali o łącznej wartościowości sześć, a X stanowił zwykle tlen [1].

Jednakże wprowadzając w temat perowskitów niezbędne jest przytoczenie wstępu z *The Proceedings of the Physical Society*, w którym to autorka pracy Helen D. Megaw, będąca irlandzką krystalografką i pionierką krystalografii rentgenowskiej opisuje minerał perowskit, $CaTiO_3$, jako dający nazwę prostemu, ale niezwykle istotnemu typowi struktury, sklasyfikowanemu jako E 21 w *Strukturbericht* [2]. Struktura została opisana jako sześcienna i zawierająca jedną masę formuły na komórkę jednostkową. Przypisując do niej wiele podwójnych tlenków, a także niektóre jodany i podwójne halogenki. Następnie przytacza wczesne badania prowadzone przez Goldschmidta i jego szkołę z 1927 roku koncentrujące się na dwóch zasadach charakterystycznych dla struktur izodesmicznych, czyli zależności typu struktury od promieni jonowych oraz względnej niezależności od wartościowości [3]. Jednakże Goldschmidt nie skupiał się na szczegółowej geometrii poszczególnych struktur. Zauważył jednak, że podczas gdy niektóre związki, takie jak $SrTiO_3$, mają idealnie sześcienną symetrię, inne, w tym sam perowskit, wykazywały niższą symetrię, choć różnice te były niewykrywalne metodami rentgenowskimi. Kolejne związki, takie jak $CaSnO_3$, również wykazywały odstępstwa od sześciennej symetrii. Dzięki postępowi w technikach rentgenowskich, który nastąpił w ówczesnych czasach możliwe stało się dokładniejsze określenie

wymiarów komórki jednostkowej i bardziej precyzyjne rozróżnienie między strukturami sześciennymi, a zdeformowanymi. Autorka przytacza także publikację Hoffmana z 1935 roku, w których sklasyfikowano kilka nowych związków do tych kategorii [4]. Natomiast Naray-Szabo w 1943 roku zbadał strukturę perowskitu i stwierdził, że jest ona jednoskośna, a także przeanalizował inne związki związane z tym typem struktury [5]. Autorzy późniejszych badań, takich jak Megaw [6] i Rooksby [7, 8], odkryli, że BaTiO_3 posiada tetragonalną odmianę tej struktury. Wyniki te pokazują, że grupa związków zawiera struktury o zróżnicowanej symetrii, bazujące na modyfikacjach tej samej sześcienniej komórki elementarnej. Porównanie tych wariantów i zrozumienie przyczyn występowania danego typu w konkretnym przypadku jest kluczowe dla dalszych badań nad siłami w ciałach stałych jonowych.

Współcześnie, najłatwiejszym i najbardziej obrazowym sposobem myślenia o strukturze perowskitu jest duży kation atomowy lub molekularny (naładowany dodatnio) typu A znajdujący się w środku sześcianu. Następnie, narożniki sześcianu zajmowane są przez atomy B (także dodatnio naładowane kationy), a powierzchnie sześcianu przez mniejszy atom X z ładunkiem ujemnym (anion, który zazwyczaj jest tlenkiem lub halogenkiem). Poniższy Rysunek 1 stanowi pogląd na strukturę perowskitu.



Rysunek 1. Struktura perowskitu na przykładzie CsPbI_3 (rysunek własny, program CrystalMaker)

Figure 1. Perovskite structure on the example of CsPbI_3 (own drawing, program CrystalMaker)

Obecnie, perowskity stanowią istotny obszar badań w chemii ciała stałego ze względu na swoje właściwości magnetoelektryczne, które były badane przez dziesięciolecia. Aktualna wiedza pozwala między innymi na zrozumienie, jak zniekształcenie oktaedryczne BO_6 w perowskicie może zmienić stopień nakładania się orbitali $\text{O}2p$ i metalu, i jak wielki ma to wpływ na właściwości elektronowe i magnetyczne [9]. Wiemy już, że nawet proste tlenkowe perowskity, jak SrTiO_3 , posiadają właściwości mechaniki kwantowej, takie jak nadprzewodnictwo w temperaturach poniżej Kelvina, gdy są domieszkowane bardzo małą liczbą elektronów [10-12]. Autorzy pracy opublikowanej w prestiżowym czasopiśmie *Advanced Electronic Materials* twierdzą, że oprócz sprzężenia orbitali, wynikającego z nakładania się orbitali d metali przejściowych z orbitalami p tlenu oraz bezpośredniego nakładania się orbitali $d-d$ metali przejściowych, istotny wpływ na kwantowe właściwości materiałów mają ładunek, spin, sieć krystaliczna oraz ich wzajemne oddziaływania i dalekosiężna koherencja. Podkreślają, że dzięki temu tlenki o strukturze perowskitu stanowią doskonały wręcz „magiczny” model do badania zjawisk kwantowych [9]. Ostatnie lata przyniosły szczególnie zainteresowanie perowskitami hybrydowymi organiczno-nieorganicznymi, będącymi głównie związkami na bazie ołowiu ($\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbX}_3$, gdzie X to Cl^- , Br^- , I^-) zwłaszcza w kontekście ich zastosowań w optoelektronice, w tym w ogniwach fotowoltaicznych, diodach elektroluminescencyjnych LED, laserach, a także w wielu zastosowaniach związanych z wykorzystaniem ich unikatowych właściwości jaką jest zdolność do przestrajalnej luminescencji.

1.2. ZASTOSOWANIE W OGNIWACH FOTOWOLTAICZNYCH

Ostatnia dekada przedstawiła perowskity jako jedne z najbardziej obiecujących materiałów w technologii fotowoltaicznej i elektronice. Prowadzenie niszowych badań laboratoryjnych przerodziło się w możliwości ich komercjalizacji. Gwałtowny postęp w rozwoju tej dziedziny dotyczył zwiększenia wydajności oraz poprawy stabilności nowych materiałów. Ostatnie dziesięciolecie to poprawa sprawności konwersji energii słonecznej od około 3,8% (2009r. [13]) aż do ponad 25% otrzymywanych przez ogniwa perowskitowe, przez co zbliżyły się do wydajności tak zwanych tradycyjnych ogniw krzemowych stosowanych na rynku. Poniższe doniesienia literaturowe stanowią wybrany przekrój osiągnięć z ostatnich dziesięciu lat. Wybrane zostały w celu ukazania ogromu pracy wykonanej przez badaczy na całym świecie, którym na przeszkodzie stała ich wydajność, stabilność czy w końcu komercjalizacja materiałów.

W roku 2014 na łamach czasopisma *Faraday Discussions*, Chen H. wraz z grupą naukowców zaprezentował hybrydowe organiczne/nieorganiczne ogniwa słoneczne

perowskitowe jako te, których dalszy rozwój w dużym stopniu zależy miał od zrozumienia podstawowych problemów związanych z działaniem ogniwa. W swoim artykule przedstawił metodę osadzania w fazie ciekłej (LPD) w celu zaprojektowania i wyhodowania nanowarstwy TiO_2 w temperaturze pokojowej dla ogniw słonecznych perowskitowych na bazie węgla, tak aby kontrolować wtrysk elektronów w ogniwach słonecznych $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ na bazie węgla. Nanowarstwa TiO_2 była zwarta i złożona z małych anatazowych nanokryształów TiO_2 , które były ściśle razem ułożone. Bezpośrednie nałożenie nanowarstwy TiO_2 na szkło FTO (szkło powlekane tlenkiem cyny domieszkowanym fluorem) na ogniwa słoneczne $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ /nanowęglowe wytworzyło V_{oc} (napięcie obwodu otwartego) do 1,07 V, co w tym czasie stanowiło najwyższą wartość dla ogniw słonecznych $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ bez HTM (materiał transportujący dziury, ang. hole transport material), jego główną funkcją jest efektywne przenoszenie dziur (czyli nośników ładunku dodatniego) z jednej warstwy urządzenia do drugiej. Efekt ten uzasadnili poprzez wolniejszy wtrysk elektronów i dłuższy czas życia elektronów dzięki zastosowaniu nanowarstwy TiO_2 , co zwiększyło akumulację elektronów w $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$, a w konsekwencji V_{oc} . Efektem ich prac było zwiększenie wydajności konwersji mocy z 3,67% aż do 8,61% [14]. W tym samym roku w prestiżowym czasopiśmie *Nature Materials* wysokowydajne nieorganiczno-organiczne hybrydowe ogniwa słoneczne z perowskitu zostały zaprezentowane przez Nam Joong Jeon. Zaobserwowano, że dwie różne struktury ogniw, opartych na mezoskopowych tlenkach metali oraz płaskich heterozłączach, wykazały już bardzo imponujące postępy w poprawie wydajności. W swoim artykule przedstawili architekturę dwuwarstwową, która obejmowała kluczowe cechy mezoskopowych i płaskich struktur uzyskanych w procesie w pełni opartym na roztworze. W swojej pracy eksperymentalnej użyli $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{Pb}(\text{I}_{1-x}\text{Br}_x)_3$ ($x = 0,1-0,15$) jako warstwy absorbującej i poli(triaryloaminy) jako materiału transportującego dziury. Zastosowanie mieszanego rozpuszczalnika γ -butyrolaktonu i dimetylosulfotlenku (DMSO) z późniejszym odlewaniem kroplowym toluenu doprowadziło do uzyskania niezwykle jednolitych i gęstych warstw perowskitu poprzez fazę pośrednią $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{I-PbI}_2\text{-DMSO}$. W efekcie umożliwia to produkcję znacznie ulepszonych ogniw słonecznych o certyfikowanej sprawności konwersji mocy 16,2% [15]. Michele Saba wraz ze współautorami w cenionym czasopiśmie *Nature Communications* opisał perowskity organiczno-nieorganiczne jako klasę półprzewodników przetwarzanych w roztworze. Podkreślając, że są one obiecujące w realizacji tanich, wydajnych ogniw słonecznych, a także laserów na chipie. W swojej pracy wykorzystał fotoluminescencję i spektroskopię transmisyjną, aby pokazać, że fotowzbudzenia powodują powstanie przewodzącej plazmy niezwiązanych, ale skorelowanych

(wg prawa Coulomba) par elektron-dziura przy wszystkich wzbudzeniach interesujących dla konwersji światła-energii i stymulowanego wzmocnienia optycznego. Oddziaływanie kulombowskie zachodzi między ładunkami wstrzykiwanymi optycznie lub elektrycznie i ma prostą formę, jednak w zależności od materiałów oraz warunków wzbudzenia może prowadzić do powstania wielu stanów wzbudzonych w półprzewodnikach organicznych i nieorganicznych. W artykule wskazują na fakt, że przewodząca natura fotowzbudzonej plazmy ma kluczowe konsekwencje dla urządzeń opartych na perowskitach. Oznacza to, że w ogniwach słonecznych zapewnia ona skuteczną separację ładunku i transport ambipolarny. Uzyskano znaczną gęstość pułapki, której przekrój czynny dla wychwytywania nośników był jednak dosyć niski, co miało niewielki wpływ na wydajność urządzenia [16]. W tym samym czasopiśmie Victor W. Bergmann wraz z zespołem przedstawił wyniki badań nad ogniwami słonecznymi uwrażliwionymi perowskitem, które osiągnęły wydajność konwersji energii porównywalną z komercyjnie dostępnymi ogniwami, stosowanymi m.in. w farmach fotowoltaicznych. Naukowcy zauważyli, że w przeciwieństwie do tradycyjnych ogniw krzemowych, ogniwa perowskitowe mogą być produkowane za pomocą prostych procesów roztworowych z tanich i łatwo dostępnych materiałów. Ponadto, wydajność ogniw perowskitowych w dużej mierze zależy od transferu ładunku na interfejsach. Za pomocą mikroskopii siłowej sondy Kelvina zbadano rozkład poprzecznego potencjału wewnętrznego w przestrzeni rzeczywistej w wysokowydajnych mezoskopowych ogniwach słonecznych z trójjodku metyloamoniowo-ołowiowego. Stwierdzono, że pole elektryczne jest jednorodne, podobnie jak w złączach p-i-n. Podczas oświetlenia w warunkach zwarcia dziury kumulują się przed warstwą transportu dziur, co jest wynikiem niezrównoważonego transportu ładunku. Po oświetleniu zauważono, że uwięzione ładunki pozostają wewnątrz aktywnych warstw. Dodatkowo, stwierdzili, że usunięcie tych pułapek mogłoby poprawić wydajność ogniw perowskitowych [17].

Doniesienia literaturowe z 2015 r. opublikowane w *Nano Letters* wskazują, że wydajność ogniw perowskitowych znacznie wzrosła w tamtym okresie, a autorzy prac przewidują, że będzie się dalej poprawiać. Zwracają również uwagę, że ograniczona paleta barw, jest poważną wadą w zastosowaniach architektonicznych i nie obejmuje zakresu widzialnego widma zielonego do niebieskiego, co w ówczesnym czasie było ważnym argumentem w sprzedaży organicznych ogniw fotowoltaicznych. Podjęto próby przeprowadzenia badań podczas których integrowano rusztowanie z porowatego kryształu fotonicznego (PC) w warstwie fotoaktywnej nieprzezroczystego ogniwa słonecznego z perowskitu, wykorzystując niedrogie i skalowalne techniki. Efektem tych prac są ogniwa złożone z porowatego kryształu fotonowego, zbudowane z naprzemiennie ułożonych warstw

gęstego TiO_2 i porowatego SiO_2 poddanych obróbce cieplej, które mogą zostać skonstruowane i zintegrowane jako rusztowanie zastępcze w warstwie aktywnej ogniwa słonecznego z perowskitu. Ich cechą szczególną jest wysoka wydajność i możliwość dostrajania koloru w całym widzialnym spektrum, przez co zwiększono ich atrakcyjność w architekturze oraz projektowaniu zrównoważonych pojazdów elektrycznych [18]. W kolejnej publikacji w *RSC Advances* przygotowano filmy perowskitowe z organoołowiowego halogenku, wykorzystując roztwór prekursorowy PbI_2 na bazie dimetylosulfotlenku (DMSO) oraz dodatek PbCl_2 , gdzie zastosowano proces sekwencyjnego osadzania roztworu. Odkryto, że dodatek PbCl_2 w systemie DMSO znacząco poprawił właściwości otrzymanych filmów perowskitowych, takich jak brak pęknięć oraz lepsze pochłanianie światła, przy czym struktura krystaliczna pozostała niezmieniona. Autorzy artykułu zauważyli, że przy 30 mol% domieszkowaniu PbCl_2 filmy wykazywały wysoką jednorodność oraz optymalne zdolności do absorpcji światła. W rezultacie ogniwa słoneczne uzyskały najwyższą sprawność konwersji mocy na poziomie 14,42%, co stanowi wzrost o 36,3% w porównaniu do tych opartych wyłącznie na PbI_2 . Do budowy ogniw zastosowano nanokrystaliczny tlenek tytanu(IV) jako warstwę kontaktową, która została osadzona metodą chemicznego osadzania z kąpeli w temperaturze poniżej 100°C . Badanie dostarczyło prostą, tanią i skuteczną metodę zwiększenia wydajności ogniw słonecznych na bazie perowskitów [19]. Interesującą i wysoko cytowaną (aż ponad 900 cytowań do września 2024 r.) pracę opublikowano w *Journal of Materials Chemistry A* przez Thirumal Krishnamoorthy i innych. W badaniach komputerowych opartych na obliczeniach z wykorzystaniem teorii funkcjonału gęstości (DFT), wykazali, że german (Ge) jest odpowiednim pierwiastkiem do zastąpienia ołowiu (Pb) w związkach perowskitów halogenkowych, z wartościami przerwy energetycznej odpowiednimi do pozyskiwania światła. Podczas prowadzenia badań eksperymentalnych zsyntetyzowano trzy materiały perowskitowe AGeI_3 ($A = \text{Cs}, \text{CH}_3\text{NH}_3$ lub $\text{HC}(\text{NH}_2)_2$). Związki te okazały się stabilne do temperatury 150°C , a ich przerwy energetyczne zależne od wielkości kationu A. Ogniwa słoneczne oparte na CsGeI_3 wykazały wyższe fotoprądy, około 6 mA/cm^2 , jednak ich potencjał ograniczają słabe właściwości formowania filmów i tendencje do utleniania. Wyniki te ukazały duży potencjał połączenia komputerowych analiz i eksperymentów w celu opracowania perowskitów halogenkowych bez ołowiu do zastosowań fotowoltaicznych [20].

Interesujące podejście do rozwoju perowskitów zaproponowali Pilania G. i in. na łamach czasopisma *Scientific Reports*. W swoim artykule z 2016 roku zaprezentowali możliwość dokonywania szybkich i dokładnych prognoz dotyczących przerw pasmowych podwójnych perowskitów jako bardzo istotny element w przypadku wielu praktycznych zastosowań. Zauważyli, że podczas gdy

obliczenia mechaniki kwantowej dla przerw pasmowych o wysokiej dokładności są niezwykle czasochłonne i w związku z tym niepraktyczne w badaniach o wysokiej przepustowości, podejścia do uczenia statystycznego oparte na informatyce mogą być obiecującą alternatywą. W artykule przedstawili systematyczne podejście do inżynierii cech w celu wydajnego i dokładnego przewidywania przerw pasmowych elektronowych podwójnych perowskitów. Po ocenie zestawu ponad 1,2 miliona cech zidentyfikowali najniższe zajęte poziomy Kohna-Shama oraz elektryczność pierwiastków składowych jako kluczowe i najistotniejsze predyktory. Opracowane przez nich modele były weryfikowane i testowane przy użyciu najlepszych praktyk nauki o danych, a następnie analizowane w celu racjonalizacji ich wydajności przewidywania. Jednym z najważniejszych spostrzeżeń, których dokonała grupa naukowców, a które wynikły z przyjętych ram uczenia się (model ML – machine learning), było to, że przerwa energetyczna jest przede wszystkim kontrolowana (i dlatego może być efektywnie nauczona) przez najniższe zajęte poziomy energetyczne elementów miejsca A i elektryczności elementów miejsca B. Podkreślono także, że zaproponowane podejście ML przedstawione jest ogólnie i z dużą skutecznością może zostać zastosowane do dowolnej klasy materiałów w ograniczonej przestrzeni chemicznej o danej strukturze krystalicznej, tak aby dokonać efektywnych przewidywań przerw pasmowych [21].

W 2017 roku na łamach prestiżowego czasopisma *Joule* grupa naukowców pod kierownictwem Miguela Anaya zaprezentowała artykuł przeglądowy dotyczący najnowszych osiągnięć w zakresie rozwoju ogniw słonecznych z perowskitu w kontekście rozwoju urządzeń wielozłączowych, przekraczających ograniczenia tradycyjnych technologii [22]. Podkreślili fakt, że w świecie, gdzie ponad 80% zapotrzebowania na energię jest wciąż zaspokajane przez paliwa kopalne, każda skuteczna strategia mająca na celu ograniczenie emisji CO₂ i zahamowanie dalszego wzrostu globalnej temperatury musi opierać się na rozwoju energii odnawialnej. Dlatego energia słoneczna znacząco przewyższa inne odnawialne źródła pod względem ich potencjału. W konsekwencji tego to technologie fotowoltaiczne (PV, ang. photovoltaic technologies) zdobywają coraz większą uwagę: rynki dynamicznie zwiększają nakłady na ich rozwój, a naukowcy intensywnie pracują nad poprawą procesów przekształcania energii słonecznej w elektryczną, aby zwiększyć wydajność. Naukowcy zwracają naszą uwagę na fakt, że już w 2017 roku ogniwa perowskitowe (PSC, ang. perovskite solar cells) stanowiły już 10% wszystkich publikacji naukowych w dziedzinie technologii fotowoltaicznych i zostały uznane przez Światowe Forum Ekonomiczne za jedną z dziesięciu najważniejszych technologii przyszłości. Ich sukces łączy z łatwym dostępem do surowców potrzebnych do produkcji perowskitów, ich niewielką masą, a także z szybkim

wzrostem efektywności konwersji mocy sprawiając, że technologie te stają się poważną konkurencją dla tradycyjnych rozwiązań, takich jak ogniwa krzemowe. W ciągu zaledwie kilku lat ogniwa perowskitowe zwiększyły swoją wydajność z 3,81% w 2009 roku do ponad 20% w roku 2017, sprawiając, że są one najbardziej wydajnymi technologiami fotowoltaicznymi. W swoim artykule prezentują wizję rozwoju ogniw tandemowych z perowskitów, które powinny koncentrować się na kilku istotnych aspektach, takich jak poprawa stabilności i skalowalności oraz na optymalizacji przerwy energetycznej. Aby ogniwa perowskitowe mogły konkurować z technologiami takimi jak krzem, muszą zapewniać 25-letnią trwałość z minimalną utratą sprawności. Sugerują, że prace powinny skupić się na zwiększeniu odporności na ciepło i wilgoć poprzez modyfikacje chemiczne i odpowiednie enkapsulacje. W perowskitach o wysokiej przerwie energetycznej powinno nastąpić zastąpienie jodku bromem w celu poprawy absorpcji, jednak wpłynie to na segregację faz. Natomiast stabilizację tego typu materiałów można osiągnąć poprzez zastosowanie jonów cezu, Cs^+ lub większych ziaren, w celu zmniejszenia migracji jonów. Natomiast perowskity na bazie cyny, cechują się niską przerwą energetyczną jednak problemem jest ich utlenianie. Stabilność można poprawić, dodając kationy FA^+ i Cs^+ lub używając SnF_2 jako reduktora. W przypadku perowskitów cechujących się przerwą energetyczną poniżej 1.17eV zauważyli, że jej obniżenie do około 1,0 eV umożliwiłoby rozwój ogniw dwu- i trójzłączowych, co znacznie poprawiłoby wydajność. Autorzy zwrócili uwagę na fakt, że projekty trójzłączowe lub wielozłączowe umożliwią rozwój ogniw słonecznych, w których można pozyskać większą część fotonów, minimalizując straty napięcia. Cytując pracę Zeitouny J. i współpracowników [23], stwierdzają, że połączenie przerw energetycznych wynoszących 2,06 eV/1,55 eV/1,17 eV, które były już osiągalne z materiałami perowskitowymi, zapewniają optymalną wydajność dla systemów o bardzo wysokiej koncentracji promieniowania słonecznego. Podkreślają również, że perowskity są wydajnymi absorberami, strategie optyczne, takie jak kryształy fotoniczne, metamateriały i rozpraszacze światła, mogą zwiększyć efektywność, szczególnie w konfiguracjach tandemowych [22].

W tym samym roku również w czasopiśmie *Joule* pojawiła się jednoautorska praca z kategorii „Perspective” oferująca krytyczną ocenę aktualnych badań. Autor pracy A. Abate opisuje, że najlepiej działające i bezpieczne ogniwa słoneczne z perowskitu mogą być oparte na cynie. Badania nad alternatywnymi, bezołowiowymi perowskitami są na wczesnym etapie, ale cynowe perowskity ABX_3 dają obiecujące wyniki. Umożliwiają one uzyskanie optymalnej przerwy energetycznej dla najwyższej sprawności konwersji energii. Zauważa również, tak jak autorzy wyżej przytoczonej pracy, że stabilność jonów Sn^{2+} w działających urządzeniach pozostaje dużym wyzwaniem, jednak szybko postępujące badania

zmierzają w kierunku rozwiązania tego problemu. Potencjalne strategie rozwoju obejmują nowe formuły, kontrolę morfologii, domieszkowanie chemiczne oraz skuteczną enkapsulację. Kontrowersje budzi jednak kwestia toksyczności cyny, która, mimo że szybko utlenia się do Sn^{4+} , nadal może uwalniać szkodliwe produkty uboczne. Niemniej jednak wg autora ryzyko toksyczności dotyczy głównie osób pracujących bezpośrednio z tymi materiałami, co zdarza się dosyć często w przypadku wielu innych technologii uważanych za bezpieczne. Spojrzenie na perowskit cynowy z tej perspektywy, ukazuje, że niestabilność oksydacyjna może być również zaletą. Potencjalnie toksyczny składnik zostaje zamknięty w ogniwie słonecznym, a następnie ulegnie spontanicznej degradacji do związków nieaktywnych toksykologicznie, gdy tylko wejdzie w kontakt z powietrzem [24].

Jedna z prac, które ukazały się w roku 2018 roku w *Advanced Materials* porusza bardzo ważny aspekt w rozwoju technologii perowskitowych ogniw słonecznych. Mianowicie, G. W. P. Adhyaksa i współautorzy opisują granice ziaren jako kluczowe dla wydajności cienkowarstwowych urządzeń optoelektronicznych. Jednak ich wpływ w materiałach perowskitowych halogenowych nie jest jeszcze w pełni zrozumiany. Głównym problemem z jakim mierzą się naukowcy jest trudność w identyfikacji granic ziaren, co prowadzi do sprzecznych wyników w literaturze. Techniki niekrytalograficzne mogą błędnie określać granice ziaren, a dyfrakcja elektronów odbitych (EBSD), uważana za standard, niszczy cienkowarstwowe filmy perowskitowe. W prowadzonych badaniach wykorzystano detektor EBSD w stanie stałym o 6000 razy wyższej czułości niż tradycyjne metody. Korelacja rozmiaru ziaren z czasem życia fotoluminescencji i mobilnością wykazała, że granice ziaren mają prędkość rekombinacji 1670 cm/s, która jest porównywalna z krystalicznym krzemem. Obserwacje amorficznych granic ziaren wskazują na ich wpływ na intensywność fotoluminescencji i czas życia. Może to tłumaczyć długie czasy życia i wysoką wydajność małych ziaren w filmach perowskitowych oraz sugerować nowe podejście do pasywacji granic ziaren, co poprawiłoby wydajność urządzeń optoelektronicznych [25].

Badania prowadzone przez T. Zheng i in. opublikowane w *Joule* potwierdziły, że organiczno-nieorganiczne hybrydowe perowskity to wielofunkcyjne półprzewodniki z szerokim zakresem zastosowań. Urządzenia oparte na perowskitach 3D osiągają wysoki współczynnik konwersji mocy. Ważnym aspektem jest możliwość ekonomicznej produkcji przy użyciu metod roztworowych. Zmiana małych kationów organicznych na długie cząsteczki organiczne doprowadziła do utworzenia struktury 2D, która znalazła zastosowanie w tranzystorach cienkowarstwowych oraz diodach elektroluminescencyjnych. Efektem tej pracy są heterozłącza perowskit-perowskit 3D-2D (PPPH) uzyskane poprzez prostą, lekką reakcję międzyfazową wspomaganą rozpuszczalnikiem

(SSAIR), wykorzystując roztwór jodku n-butyloamoniowego (BAI) do obróbki MAPbI₃. Zastosowanie PPPH w ogniwach słonecznych z zaawansowaną inżynierią elektryczną umożliwił eliminację kosztownej warstwy organicznej transportującej dziury oraz poprawił stabilność wobec wilgoci, temperatury i oświetlenia. Autorzy twierdzą, że otrzymana przez nich struktura PPPH stwarza możliwości zaprojektowania i rozwoju innych urządzeń optoelektronicznych [26].

Rok 2019 przyniósł pracę w *Joule* prezentującą pomysł, że jedną z kluczowych metod poprawy wydajności ogniw słonecznych z perowskitu może być dodawanie odpowiednich substancji pełniących rolę domieszek, czynników krystalizacji lub pasywacji defektów. W związku z tym, że w literaturze często stosowane są dodatki zawierające chlor, jednak ich rola nie jest w pełni zrozumiana, w niniejszej pracy zaproponowano badania nad wpływem chlorku metyloamoniowego (MACl) na perowskit oparty na formamidyniowym jodku ołowiu (FAPbI₃). Analizy przeprowadzono w oparciu o teorię funkcjonału gęstości, które pozwoliły wyjaśnić interakcję MACl z materiałem perowskitowym. Wykazano, że MACl wspomaga przejście do czystej fazy α -FAPbI₃ bez konieczności wyżarzania, a energia formowania zależy od ilości MACl. Regulacja ilości MACl pozwoliła znacząco poprawić jakość filmu perowskitowego, co przełożyło się na 63% wzrost wielkości ziaren, 33% wzrost krystaliczności oraz 4,3-krotnie dłuższą żywotność fotoluminescencji. Zaprezentowane optymalne ogniwa osiągnęły certyfikowaną wydajność 23,48% [27].

Nad problemem poprawy długoterminowej stabilności ogniw słonecznych z perowskitu jako kluczowego aspektu dla rozwoju tej technologii pochyliła się grupa naukowców w artykule z 2020 roku opublikowanym w czasopiśmie *Nature Energy*. Zauważyli, iż pomimo wielu badań prowadzonych przez naukowców na całym świecie, brakuje spójności w eksperymentalnych procedurach i raportowanych danych, co utrudnia porównywanie wyników oraz zrozumienie mechanizmów degradacji. W swojej pracy przedstawili wspólne stanowisko badaczy dotyczące testowania stabilności PSC, opierające się na protokołach International Summit on Organic Photovoltaic Stability (ISOS). Zaproponowano dodatkowe procedury uwzględniające specyficzne cechy PSC, takie jak migracja jonów, odwracalna degradacja oraz rozróżnienie degradacji środowiskowej od innych czynników. Celem sporządzonych protokołów było ujednoczenie oceny stabilności i analiza mechanizmów awarii, a także poprawa powtarzalności wyników i analiza dużych zbiorów danych. Efektem prac jest wspólne opracowanie wytycznych dotyczących testowania stabilności ogniw słonecznych z perowskitu, opartych głównie na normach ISOS stosowanych w organicznych ogniwach fotowoltaicznych (OPV), które okazały się kluczowe dla badania degradacji ogniw PSC. Protokół został

rozszerzony także o dodatkowe procedury testowe, takie jak cykle światło–ciemność (ISOS-LC), symulujące dobowy cykl, badania przy ciągłej polaryzacji w ciemności (ISOS-V) oraz testy wewnętrznej stabilności ogniów („I”). W pracy zdefiniowano kluczowe wskaźniki stabilności do monitorowania zmian wydajności ogniów w czasie i zaproponowano listę kontrolną dla spójnego raportowania wyników. Wytyczne te mają na celu poprawę porównywalności danych między laboratoriami i wsparcie rozwoju technologii PSC [28].

W czasopiśmie *Nature* z 2021 roku J. Jeong wraz z grupą badaczy zauważyli, że metalohalogenkowe perowskity o wzorze ABX_3 , gdzie A to kation jednowartościowy (np. cez, metyloamoniowy, formamidyniowy), B to kation dwuwartościowy (np. ołów, cyna, german), a X to anion halogenkowy, są obiecującymi materiałami do cienkowarstwowych ogniów fotowoltaicznych. Spośród różnych kombinacji składników, sześcienna faza α trójjodku formamidyniowo-ołowiowego ($FAPbI_3$) wykazała największy potencjał jako półprzewodnik do wydajnych i stabilnych perowskitowych ogniów słonecznych. W artykule opisano zastosowanie inżynierii anionów, polegającej na dodaniu pseudohalogenkowego anionu mrówczanowego ($HCOO^-$), aby zredukować defekty wakatów anionowych na granicach ziaren i powierzchni warstw perowskitowych oraz poprawić ich krystaliczność. Dzięki temu ogniwa słoneczne uzyskane przez badaczy cechuje wydajność konwersji mocy 25,6% (certyfikowane 25,2%), długoterminowa stabilność operacyjna (450 godzin) oraz wysoka wydajność elektroluminescencji (ponad 10%). Odkrycie to umożliwia eliminację licznych defektów sieciowych w perowskitach, poprawiając właściwości optoelektroniczne materiałów [29].

W 2022 roku na łamach *Advanced Materials* X. Yang i in. skoncentrowali swoje badania nad zrozumieniem właściwości ukrytych interfejsów w ogniwach fotowoltaicznych z perowskitu, ponieważ jest ono kluczowe dla poprawy ich wydajności i stabilności. Problem stanowi jednak dostęp do tych interfejsów, który jest utrudniony ze względu na ich ukryty charakter. W artykule przedstawiono nową metodę analizy tych obszarów, łącząc zaawansowane techniki spektroskopii in situ z prostą strategią lift-off. Dzięki temu zidentyfikowano podstawowe straty na interfejsach kontaktowych, związane z mikroskalowymi niedoskonałościami i niejednorodnościami halogenku ołowiu, które stanowiły główną przeszkodę w poprawie działania urządzeń. Wykazano również, że straty te można znacznie zredukować poprzez rekonstrukcję mikrostruktury wspomaganą cząsteczkami pasywacyjnymi, co w efekcie pozwala na pełne wykorzystanie potencjału urządzeń. Odkrycia te otwierają nowe możliwości zrozumienia strat wydajności i projektowania strategii pasywacji, które eliminują niedoskonałości zarówno

na powierzchniach, jak i w ukrytych interfejsach, prowadząc do znacznej poprawy działania ogniw perowskitowych [30].

A. Farag w 2023 roku wraz z zespołem badawczym w artykule opublikowanym w *Advanced Energy Materials* zauważyli, że w ostatniej dekadzie to inżynieria interfejsów między cienkimi warstwami absorbera perowskitowego, a warstwami transportującymi ładunek była kluczowa dla rozwoju perowskitowych ogniw słonecznych. W ogniwach typu p-i-n, zastosowanie warstw transportujących dziury opartych na samoorganizujących się monowarstwach (SAM-HTL) z karbazolem i grupami kotwiczącymi kwasu fosfonowego, umożliwiło tworzenie bezstratnych kontaktów, co redukuje rekombinację na styku i zwiększa wydajność konwersji energii w ogniwach pojedynczych oraz tandemowych. Dotychczas SAM-HTL były osadzane wyłącznie metodami roztworowymi. W tym artykule po raz pierwszy zaprezentowano termiczne odparowanie niemal bezstratnych warstw SAM-HTL (2PACz, MeO-2PACz i Me-4PACz) w celu zwiększenia elastyczności procesu. Wykorzystując analizę FTIR i XPS wykazano, że właściwości chemiczne SAM pozostały niezmienione w procesie termicznego odparowania, identyfikując sygnaturę monowarstwy, aby wykazać, że nadal tworzą monowarstwę na granicy ITO (tlenku indu i cyny) niezależnie od końcowej grubości filmu. Analiza danych wydajności kwantowej fotoluminescencji (PLQY) wykazała niewielką poprawę napięcia V_{OC} po odparowaniu warstw (np. z 1,253 do 1,261 V dla 2PACz), co potwierdza zachowanie bezstratnych właściwości międzyfazowych. Parametry perowskitów również wskazały na lepszą jakość interfejsu, z poprawą sprawności konwersji mocy (PCE) z 18,5% do 18,9% dla 2PACz. Dodatkowo, zwilżalność perowskitu na Me-4PACz znacznie się poprawiła, zwiększając tym samym wydajność produkcji do niemal 100%. Ponadto odparowane warstwy równomiernie osadzały się na teksturowanych powierzchniach, eliminując potrzebę dodatkowej warstwy NiO_x . Autorzy pracy podkreślają, że nowa metoda zwiększa przydatność materiałów bez utraty ich właściwości [31].

Nad kluczowym zagadnieniem stabilizacji granic ziaren i powierzchni warstwy perowskitowej w celu zwiększenia trwałości ogniw słonecznych na bazie perowskitu pochylił się J. Suo i grupa naukowców w artykule z 2024 roku w *Nature Energy*. W swoich badaniach zastosowali jodek dimetylofenylosulfoniowy (DMPEI), do modyfikacji warstw jodku ołowiu formamidyny po ich osadzeniu. Zauważyli, że tak obrabione warstwy cechowały się lepszą stabilnością pod wpływem światła, utrzymując czarną fazę α nawet po dwóch latach starzenia w warunkach otoczenia bez potrzeby enkapsulacji. Oznacza to, że perowskitowe ogniwa poddane takiej formie obróbki traciły mniej niż 1% wydajności po 4500 godzinach pracy przy stałym oświetleniu, co przełożyło się na teoretyczny czas pracy T80 wynoszący ponad dziewięć lat. Dodatkowo, ogniwa te charakteryzowały się spadkiem wydajności

mniej niż 5% w różnych warunkach starzenia, czyli 100 cykli termicznych między 25°C a 85°C oraz 1050 godzin w warunkach wilgotnego ciepła. Autorzy pracy wykazali, że pojedyncza obróbka powierzchni solą sulfoniową stabilizuje czarną fazę FAPbI_3 poprzez interakcję z powierzchnią perowskitu. Zarówno tworzenie dodatkowych struktur wewnątrzgranularnych na granicach ziaren, jak i powstanie solidnej warstwy między perowskitem a warstwą transportującą dziury (HTL) skutecznie blokują migrację jonów i chronią warstwę perowskitową przed wpływem otoczenia. Rezultatem ich pracy jest wysoka stabilność ogniw perowskitowych w trudnych warunkach, co wskazuje na ich potencjał do spełniania wymagań przemysłowych oraz stanowi konkurencję dla ogniw krzemowych stosowanych w masowej produkcji. Podkreślono także, jak ważne jest lepsze zrozumienie zastosowania tych związków chemicznych, ponieważ stwarza ono nowe możliwości rozwoju nauk o materiałach i inżynierii, co w rezultacie może doprowadzić do dalszej poprawy stabilizacji urządzeń optoelektronicznych na bazie perowskitu [32].

1.3. PRZYSZŁOŚĆ PEROWSKITOWYCH OGNIW SŁONECZNYCH

Przyszłość perowskitowych ogniw słonecznych prezentuje się obiecująco w kontekście rozwoju przyszłych technologii. Prace badawcze prowadzone przez grupy naukowców na całym świecie w dłuższej perspektywie doprowadzą do zwiększania sprawności dzięki modyfikacjom struktury materiałów, poprawie stabilności czy wprowadzeniu nowych lub zmodyfikowaniu już obecnych składów chemicznych. Ich rozwój może zrewolucjonizować rynek energii odnawialnej, przynosząc znaczące korzyści ekonomiczne również dla gospodarstw domowych. Jednak na ich drodze stoi nadal wiele wyzwań by mogły skutecznie konkurować z powszechnie stosowanymi ogniwami krzemowymi. Dzięki niskim kosztom produkcji oraz możliwościom wykorzystania w różnych, elastycznych formach, mają one potencjał do zastosowań nie tylko na dachach, ale również na oknach czy fasadach, co pozwoliłoby na zwiększenie powierzchni przeznaczonej do wytwarzania energii. Poruszenie kwestii finansowych jest niezwykle ważnym aspektem w dzisiejszych czasach. Potencjalna produkcja ogniw perowskitowych jest tańsza niż tradycyjnych ogniw, ze względu na mniejsze wymagania energetyczne w produkcji oraz prostsze procesy chemiczne. Konsekwencją tego jest możliwość powstawania prostych instalacji technologicznych co może zwiększyć szansę na dostęp do czystej energii w krajach rozwijających się. Warto również podkreślić, że niższa emisja związana z produkcją wpływa pozytywnie na cele zrównoważonego rozwoju oraz zmniejsza ślad węglowy podczas produkcji energii.

W najnowszych doniesieniach literaturowych pojawia się nowy trend, a mianowicie wykorzystanie tandemowych ogniw perowskitowych [33-37]. Uzyskując takie połączenie można zwiększyć sprawność konwersji, bardziej niż byłoby to możliwe przy użyciu pojedynczego typu ogniwa. Zakłada się, że w przyszłości ogniwa tandemowe mogą osiągnąć sprawności przekraczające nawet 30%, co znacznie zwiększyłoby opłacalność systemów fotowoltaicznych. W tegorocznych publikacjach przeglądowych poruszane są kwestię syntezy prekursorów, kryteria ich wyboru oparte na chemii, inżynierii addytywną i techniki osadzania, których celem jest nie tylko poprawa wydajności i stabilności PSC, ale także znaczne obniżenie kosztów ich produkcji [38]. Poza tym poruszane są kwestie jaką rolę odgrywają surfaktanty w nowoczesnych PSC [39]. Dzięki zaprojektowaniu wysokiej jakości heterozłączy van der Waalsa, zwiększaniu jednorodności i pokrycia nanopłytek 2D oraz opracowywaniu nowych elektrod na bazie materiałów 2D zwrócono również uwagę na możliwości dalszego rozwoju PSC przy użyciu materiałów 2D [40].

UWAGI KOŃCOWE

W niniejszej pracy przeglądowej zaprezentowano stan wiedzy na temat rozwoju nowoczesnych perowskitowych ogniw słonecznych z ostatnich dziesięciu lat. W pierwszej części rozdziału wyjaśniono pojęcie perowskitów jako rozległą i zróżnicowaną klasę związków chemicznych o specyficznej strukturze krystalicznej typu ABX_3 . Następnie zaprezentowano problemy z jakimi mierzą się naukowcy w ostatniej dekadzie, a także postępy w ich pracach eksperymentalnych. Każde nowe spojrzenie na temat poprawy stabilności, możliwości zwiększenia sprawności konwersji czy metod domieszkowania przyczynia się do rozwoju tematyki. Opisano perowskity w kontekście ich zastosowań w nowoczesnych technologiach, ze szczególnym uwzględnieniem produkcji nowej generacji perowskitowych ogniw słonecznych.

Bardzo duża liczba publikacji pojawiających się w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym świadczy o konieczności zgłębienia wiedzy w tej tematyce. To wszystko ma na celu nie tylko rozwój technologii PSC, ale również jej ekonomiczny wpływ na otoczenie. Dzięki wprowadzaniu nowych rozwiązań, takich jak np. ogniwa tandemowe, szacuje się, że w niedalekiej przyszłości możliwe będzie osiągnięcie sprawności konwersji przekraczające nawet 30%, co znacznie zwiększyłoby opłacalność systemów fotowoltaicznych. Cechą wspólną wielu autorów jest podkreślenie jak osiągnięcie wysokiej stabilności ogniw perowskitowych w trudnych warunkach, tj. wilgoci, wysokich czy niskich temperaturach jest istotne do spełnienia wysokich wymagań przemysłowych, a tym samym do komercjalizacji.

Przytoczone wybrane artykuły naukowe, zawierające wyniki badań eksperymentalnych z ostatniej dekady, wskazują na obiecującą przyszłość zastosowania perowskitów w nowoczesnych technologiach fotowoltaicznych, jednocześnie podkreślają wyzwania, z którymi w najbliższym czasie będą musieli zmierzyć się naukowcy.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] H.J. Goldschmidt, J.R. Rait, *Nature*, 1943, **152**, 356.
- [2] H.D. Megaw, *Proc. Phys. Soc.*, 1946, **58**, 133.
- [3] V.M. Goldschmidt, *Geochem. Vert. Elem.*, 1927, 7, 8.
- [4] A. Hoffmann, *Z. Phys. Chem.*, 1935, **28**, 6.5
- [5] S. Naray-Szabo, *Naturw'ssenschaften*, 1943, **31**, 203.
- [6] H.D. Megaw, *Nature*, 1945, **155**, 484.
- [7] H.P. Rooksby, *Nature*, 1945, **152**, 304.
- [8] H.P. Rooksby, *Nature*, 1945, **155**, 484.
- [9] S. Feng, Y. Zhang, H. Hou, C. Wen, X. Dong, W. Shi, R. Lv, M. Fu, J. Liu, J. Lu, L. Duan, M. Han, B. Zheng, L. Gao, *Adv. Electron. Mater.* 2024, **10**, 2300867.
- [10] K. Kerman, S. Ramanathan, J. Baniecki, M. Ishii, Y. Kotaka, H. Aso, K. Kurihara, R. Schafranek, A. Vailionis, *Appl. Phys. Lett.* 2013, **103**, 173904.
- [11] Y. Takada, *J. Phys. Soc. Jpn.* 1980, **49**, 1267.
- [12] W. Luo, W. Duan, S.-G. Louie, M.-L. Cohen, *Phys. Rev. B*, 2004, **70**, 214109.
- [13] J. Fan, B. Jia, M. Gu, *Photonics Res.*, 2014, **2**, 111.
- [14] H. Chen, Z. Wei, K. Yan, Y. Yi, J. Wang, S. Yang, *Faraday Discuss.*, 2014, **176**, 271.
- [15] N. J. Jeon, J. H. Noh, Y. C. Kim, W. S. Yang, S. Ryu, S. I. Seok, *Nat. Mater.*, 2014, **13**, 897.
- [16] M. Saba, M. Cadelano, D. Marongiu, F. Chen, V. Sarritzu, N. Sestu, C. Figus, M. Aresti, R. Piras, A. G. Lehmann, C. Cannas, A. Musinu, F. Quochi, A. Mura, G. Bongiovann, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 5049.
- [17] V. W. Bergmann, S. A. L. Weber, F. J. Ramos, M. K. Nazeeruddin, M. Gratzel, D. Li, A. L. Domanski, I. Lieberwirth, S. Ahmad, R. Berge, *Nat. Commun.*, 2014, **5**, 5001.
- [18] W. Zhang, M. Anaya, G. Lozano, M. E. Calvo, M. B. Johnston, H. Míguez, H.J. Snaith, *Nano Lett.* 2015, **15**, 1698.
- [19] Z. Zhang, X. Yue, D. Wei, M. Li, P. Fu, B. Xie, D. Songa, Y. Li, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 104606.
- [20] T. Krishnamoorthy, H. Ding, C. Yan, W. L. Leong, T. Baikie, Z. Zhang, M. Sherburne, S. Li, M. Asta, N. Mathews, S. G., *J. Mater. Chem. A*, 2015, **3**, 23829.
- [21] G. Pilania, A. Mannodi-Kanakkithodi, B. P. Uberuaga, R. Ramprasad, J. E. Gubernatis, T. Lookman, *Sci Rep.* 2016, 6, 19375.
- [22] M. Anaya, G. Lozano, M. E. Calvo, H. Míguez, *Joule* 2017, **1**, 769.
- [23] J. Zeitouny, E. A. Katz, A. Dollet, A. Vossier, *Sci. Rep.* 2017, **7**, 1766.
- [24] A. Abate, *Joule* 2017, **1**, 659.
- [25] G.W. P. Adhyaksa, S. Brittan, H. Abolinš, A. Lof, X. Li, J. D. Keelor, Y. Luo, T. Duevski, R. M. A. Heeren, S. R. Ellis, D. P. Fenning, E. C. Garnet, *Adv. Mater.*, 2018, **30**, 1804792.
- [26] T. Zhang, M. Long, M. Qin, X. Lu, S. Chen, F. Xie, L. Gong, J. Chen, M. Chu, Q. Miao, Z. Chen, W. Xu, P. Liu, W. Xie, J.-b. Xu, *Joule* 2018, **2**, 2706.
- [27] M. Kim, G.-H. Kim, T. K. Lee, I. W. Choi, H. W. Choi, Y. Jo, Y. J. Yoon, J. W. Kim, J. Lee, D. Huh, H. Lee, S. K. Kwak, J. Y. Kim, D. S. Kim, *Joule* 2019, **3**, 2179.

- [28] M. V. Khenkin, E. A. Katz, A. Abate, G. Bardizza, J. J. Berry, C. Brabec, F. Brunetti, V. Bulović, Q. Burlingame, A. Di Carlo, R. Cheacharoen, Y.-B. Cheng, A. Colmann, S. Cros, K. Domanski, M. Duszka, C. J. Fell, S. R. Forrest, Y. Galagan, D. Di Girolamo, M. Grätzel, A. Hagfeldt, E. von Hauff, H. Hoppe, J. Kettle, H. Köbler, M. S. Leite, S. (Frank) Liu, Y.-L. Loo, J. M. Luther, C.-Q. Ma, M. Madsen, M. Manceau, M. Matheron, M. McGehee, R. Meitzner, M. K. Nazeeruddin, A. F. Nogueira, Ç. Odabaşı, A. Osherov, N.-G. Park, M. O. Reese, F. De Rossi, M. Saliba, U. S. Schubert, H. J. Snaith, S. D. Stranks, W. Tress, P. A. Troshin, V. Turkovic, S. Veenstra, I. Visoly-Fisher, A. Walsh, T. Watson, H. Xie, R. Yildirim, S. M. Zakeeruddin, K. Zhu, M. Lira-Cantu, *Nat. Energy* 2020, **5**, 35.
- [29] J. Jeong, M. Kim, J. Seo, H. Lu, P. Ahlawat, A. Mishra, Y. Yang, M. A. Hope, F. T. Eickemeyer, M. Kim, Y. J. Yoon, I. W. Choi, B. P. Darwich, S. J. Choi, Y. Jo, J. H. Lee, B. Walker, S. M. Zakeeruddin, L. Emsley, U. Rothlisberger, A. Hagfeldt, D. S. Kim, M. Grätzel, J. Y. Kim, *Nature* 2021, **592**, 381.
- [30] X. Yang, D. Luo, Y. Xiang, L. Zhao, M. Anaya, Y. Shen, J. Wu, W. Yang, Y.-H. Chiang, Y. Tu, R. Su, Q. Hu, H. Yu, G. Shao, W. Huang, T. P. Russell, Q. Gong, S. D. Stranks, W. Zhang, R. Zhu, *Adv. Mater.*, 2021, **33**, 2006435.
- [31] A. Farag, T. Feeney, I. M. Hossain, F. Schackmar, P. Fassel, K. Küster, R. Bäuerle, M. A. Ruiz-Preciado, M. Hentschel, D. B. Ritzer, A. Diercks, Y. Li, B. A. Nejjand, F. Laufer, R. Singh, U. Starke, U. W. Paetzold, *Adv. Energy Mater.* 2023, **13**, 2203982.
- [32] J. Suo, B. Yang, E. Mosconi, D. Bogachuk, T. A. S. Doherty, K. Frohna, D. J. Kubicki, F. Fu, Y. Kim, O. Er-Raji, T. Zhang, L. Baldinelli, L. Wagner, A. N. Tiwari, F. Gao, A. Hinsch, S. D. Stranks, F. De Angelis, A. Hagfeldt, *Nat. Energy* 2024, **9**, 172.
- [33] Y. Chen, Z. Yang, M. Wang, Y. Zhang, Y. Bao, L. Shi, G. Cao, L. Qin, X. Li, *Nano Energy* 2024, **13215**, 110366.
- [34] Z. Ding, C. Kan, S. Jiang, M. Zhang, H. Zhang, W. Liu, M. Liao, Z. Yang, P. Hang, Y. Zeng, X. Yu, J. Ye, *Nat Commun.* 2024, **15**, 8453.
- [35] M. R. Golobostanfard, M. Othman, D. Turkay, K. Artuk, X. Y. Chin, M. D. Mensi, D. A. Jacobs, Q. Jeangros, C. M. Wolff, A. Hessler-Wyser, C. Ballif, *Nano Energy* 2024, **131**, 110269.
- [36] Y. Pan, J. Wang, Z. Sun, J. Zhang, Z. Zhou, C. Shi, S. Liu, F. Ren, R. Chen, Y. Cai, H. Sun, B. Liu, Z. Zhang, Z. Zhao, Z. Cai, X. Qin, Z. Zhao, Y. Ji, N. Li, W. Huang, Z. Liu, W. Chen, *Nat Commun.* 2024, **15**, 7335.
- [37] F. Pei, Y. Chen, Q. Wang, L. Li, Y. Ma, H. Liu, Y. Duan, T. Song, H. Xie, G. Liu, N. Yang, Y. Zhang, W. Zhou, J. Kang, X. Niu, L. Li, F. Wang, M. Xiao, G. Yuan, Y. Wu, C. Zhu, X. Wang, H. Zhou, Y. Wu, Q. Chen, *Nat Commun.* 2024, **15**, 7024.
- [38] C. Zhang, N. G. Park, *Commun Mater* 2024, **5**, 194.
- [39] A. Alasiri, K. Zubair, S. Rassel, D. Ban, O. D. Alshehri, *Heliyon* 2024, **10**, e39141.
- [40] X. Shen, X. Lin, Y. Peng, Y. Zhang, F. Long, Q. Han, Y. Wang, L. Han, *Nano-Micro Lett.* 2024, **16**, 201.

Praca wpłynęła do Redakcji 25 października 2024 r.

TIAZYNOWE I TIAZOLYDYNOWE POCHODNE AMINOKWASÓW SIARKOWYCH I WYBRANYCH ENDOGENNYCH ALDEHYDÓW

THIAZINE AND THIAZOLIDINE DERIVATIVES OF SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS AND SELECTED ENDOGENIC ALDEHYDES

**Marta Gawel^{1,2*}, Justyna Piechocka¹,
Rafał Głowacki¹**

¹*Katedra Chemii Środowiska, Wydział Chemii, Uniwersytet Łódzki*

²*Szkoła Doktorska Nauk Ścisłych i Przyrodniczych, Uniwersytet Łódzki*

*e-mail: marta.gawel@edu.uni.lodz.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Charakterystyka przedmiotu badań

1.1. Aminokwasy tiolowe - cysteina i homocysteina

1.2. Wybrane endogenne aldehydy

1.3. Reaktywność aldehydów względem cysteiny i homocysteiny

1.4. Aminokwasy tiolowe i wybrane aldehydy w stanach (pato)fizjologicznych w organizmie człowieka

2. Oznaczanie wybranych tiazolidynowych pochodnych

2.1. Tiazolidynowa pochodna cysteiny i formaldehydu

2.2. Tiazolidynowa pochodna cysteiny i acetaldehydu

2.3. Tiazolidynowa pochodna cysteiny i fosforanu 5'-pirydoksalu

3. Metody oznaczania wybranych tiazynowych pochodnych

3.1. Tiazynowa pochodna homocysteiny i formaldehydu

3.2. Tiazynowa pochodna homocysteiny i acetaldehydu

3.3. Tiazynowa pochodna homocysteiny i fosforanu 5'-pirydoksalu

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Mgr Marta Gawel jest studentką drugiego roku w Szkole Doktorskiej Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Łódzkiego. W 2022 roku uzyskała tytuł magistra w zakresie chemii na podstawie przedstawionej pracy „Optymalizacja procedury przygotowania próbek owoców jagodowych do oznaczania całkowitej zawartości wybranych aminokwasów tiolowych techniką LC-DAD”, którą przygotowała pod kierunkiem prof. dra hab. Rafała Głowackiego. Obecnie prowadzi badania dotyczące opracowywania metod umożliwiających oznaczanie związków biologicznie ważnych w różnych matrycach biologicznych z wykorzystaniem techniki chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas. Badania realizuje w Katedrze Chemii Środowiska Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego pod opieką prof. dra hab. Rafała Głowackiego oraz dr Justyny Piechockiej.



<https://orcid.org/0009-0006-2241-6877>

Dr Justyna Piechocka jest zatrudniona jest na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Rozprawę doktorską zatytułowaną „Wysokosprawną chromatografią cieczową wybranych pochodnych endogennych tioli” obroniła w 2018 roku. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się na opracowywaniu metod analizy próbek biologicznych (mocz, ślina, osocze) na zawartość istotnych z biologicznego punktu widzenia endo- i egzogennych związków siarki. Metody te, opierają się na wykorzystaniu technik separacji w fazie ciekłej i gazowej. Dodatkowy aspekt badawczy stanowi poszukiwanie związków, które mogłyby pełnić rolę nowych markerów wybranych chorób cywilizacyjnych, w szczególności nieznanymi metabolitów homocysteiny i spokrewnionych z nią w szlaku przemian metabolicznych związków siarki.



<https://orcid.org/0000-0002-1160-3160>

Prof. dr hab. Rafał Głowacki jest pracownikiem Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Od roku 2011 kieruje Katedrą Chemii Środowiska, w której realizowane są interdyscyplinarne badania z pogranicza chemii analitycznej, biochemii oraz medycyny. Jego zainteresowania naukowe dotyczą rozwoju nowoczesnych metod analitycznych, bazujących na różnych odmianach technik separacyjnych i ich aplikacji do próbek biologicznych, m.in. osocza krwi, moczu, śliny, tkanek stałych, a także próbek środowiskowych. W obszarze badań biomedycznych specjalizuje się w analityce związków siarki, spośród których szczególne miejsce zajmuje tiolakton homocysteiny i produkty jego przemian metabolicznych. Główne techniki badawcze stanowią wysokosprawną chromatografią cieczową oraz chromatografią gazową, sprzężone z różnymi trybami detekcji, w tym z detekcją mas, a także wysokosprawną elektroforeza kapilarna. Profesor Rafał Głowacki jest autorem/współautorem ponad 120 publikacji, w tym 107 notowanych w bazie JCR.



<https://orcid.org/0000-0003-0071-1470>

ABSTRACT

Sulfur-containing amino acids, including cysteine (Cys) and homocysteine (Hcy), as well as aldehydes such as formaldehyde (FA), acetaldehyde (AA), pyridoxal 5'-phosphate (PLP), acrolein (ACR), malondialdehyde (MDA), croton aldehyde (CA) and 4-hydroxynonenal (4-HNE) widely occur in the human body. As indicated in the literature, abnormal (elevated) concentrations of these compounds in humans may result in or even be the cause of the occurrence/development of some civilization diseases. At the same time, the literature provides the evidence that Cys and Hcy are highly reactive towards aldehydes resulting in formation of substituted thiazolidine and thiazine carboxylic acids, respectively. Importantly, it has been shown that these adducts are formed in vitro and in vivo, while chromatographic techniques are suitable for their monitoring in biological samples. In this work, the above-mentioned issues are discussed. In particular, Cys and Hcy as well as selected endogenous aldehydes are characterized, and their role in human body in health and disease is discussed. Moreover, chromatographic methods enabling determination of selected adducts of Cys and Hcy with the above-mentioned aldehydes in biological samples are described.

Keywords: homocysteine, cysteine, 1,3-thiazolidine-4-carboxylic acids, 1,3-thiazine-4-carboxylic acids, chromatography

Słowa kluczowe: homocysteina, cysteina, kwasy 1,3-tiazolidyno-4-karboksyłowe, kwasy 1,3-tiazyno-4-karboksyłowe, chromatografia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AA	– aldehyd octowy
ACN	– acetonitryl
ACR	– akroleina
CA	– aldehyd krotonowy
- COOH	– grupa karboksylowa
Cys	– cysteina
GC-MS	– chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas
Glu	– glutation
FA	– aldehyd mrówkowy
Hcy	– homocysteina
Hcy-PLP	– kwas 2-pirydoksylo-1,4-tiazyno-4-karboksylowy
homo-MTCA	– kwas 2-metylo-tetrahydro-1,3-tiazyno-4-karboksylowy
homo-TCA	– kwas 1,3-tiazyno-4-karboksylowy
HPLC-UV	– wysokosprawna chromatografia cieczowa sprzężona z detektorem spektrofotometrycznym
HPPTCA	– kwas 2-(3-hydroksy-5-fosfonooksymetylo-2-metylo-4-pirydylo)-1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy
LC-MS/MS	– chromatografia cieczowa sprzężona z tandemowym spektrometrem mas
MDA	– dialdehyd malonowy
Met	– metionina
MTCA	– kwas 2-metylo-1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy
-NH ₂	– grupa aminowa
PLP	– fosforan 5'-pirydoksalu
-SH	– grupa sulfhydrylowa
TCA	– kwas 1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy
4-HNE	– 4-hydroksynonenal

WPROWADZENIE

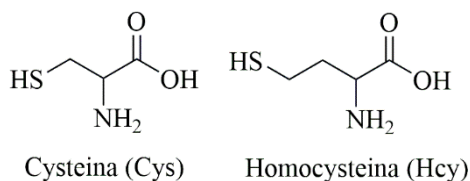
W organizmie człowieka zachodzi szereg skomplikowanych przemian metabolicznych, w wyniku których powstają rozmaite związki chemiczne, odpowiedzialne często za jego prawidłowe funkcjonowanie. Niekiedy jednak dochodzi do zachwiania fizjologicznej równowagi, wskutek czego następuje rozwój różnego rodzaju patologii. Zaburzenia w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu przyczyniają się do wygenerowania szeregu schorzeń zaliczanych do chorób cywilizacyjnych, których geneza z roku na rok zdaje się być coraz lepiej poznana. Do wspomnianych patologii można zaliczyć np. choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Parkinsona i choroba Alzheimerera, choroby układu krążenia czy choroby nowotworowe. Niewątpliwie ważnymi z biologicznego punktu widzenia związkami, które występują w organizmie człowieka są aminokwasy siarkowe, do których zalicza się m.in. homocysteinę (Hcy) i cysteinę (Cys). Inną istotną grupę stanowią aldehydy. Wykazano, że w wielu przypadkach związki te są w stanie ze sobą reagować, a produktami tych reakcji są tiazynowe oraz tiazolidynowe pochodne. Z racji ich potencjalnej roli w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu człowieka zasadnym jest ich badanie, w tym opracowywanie metod oznaczania w płynach biologicznych. Niniejsze opracowanie jest poświęcone pochodnym Hcy oraz Cys z formaldehydem (FA), aldehydem octowym (AA), fosforanem 5'-pirydoksalu (PLP), akroleiną (ACR), dialdehydem malonowym (MDA), aldehydem krotonowym (CA) oraz 4-hydroksynonenalem (4-HNE).

1. Charakterystyka przedmiotu badań

1.1. Aminokwasy tiolowe – cysteina i homocysteina

Małocząsteczkowe związki siarki, takie jak Cys, Hcy (Rysunek 1) czy glutation (Glu) należą do szerokiej i różnorodnej grupy związków – przeciwutleniaczy. Ich charakterystyczną cechą strukturalną jest posiadanie trzech grup funkcyjnych, tj. grupy aminowej (-NH₂), karboksylowej (-COOH) i sulfhydrylowej (-SH). Jedną z ich ról jest natomiast ochrona organizmu przed negatywnymi skutkami działania stresu oksydacyjnego. Szczególną rolę w tym obszarze odgrywa Glu. W warunkach fizjologicznych aminotiole pełnią szereg innych ważnych funkcji, a zakłócenia w ich metabolizmie wiązane są z rozwojem szeregu tzw. chorób cywilizacyjnych, do których należą choroby układu krążenia, choroby neurodegeneracyjne czy nowotwory. Cys oraz Hcy powstają w wyniku przemian metabolicznych metioniny (Met), aminokwasu dostarczanego do organizmu wraz z pokarmem. W pierwszym etapie wspomnianych przemian Met ulega demetylacji, w wyniku której powstaje Hcy. Ta z kolei ulega reakcji transsulfuracji, która prowadzi do powstania Cys.

Źródłem Cys w organizmie człowieka jest przede wszystkim pełnowartościowa żywność, między innymi mięso, ryby, jaja, orzechy, nasiona oraz warzywa i owoce. W przypadku niedoboru może być dostarczana do organizmu w postaci suplementów diety [1]. W przeciwieństwie do Cys, Hcy nie występuje w produktach spożywczych, więc powstaje ona jedynie w wyniku przemian Met. Zarówno Cys jak i Hcy posiadają w swojej strukturze niezwykle reaktywną grupę -SH, której obecność w dużo większym stopniu niż grupy -COOH i -NH₂ determinuje właściwości fizykochemiczne. Tym samym określa rolę jaką pełnią one w organizmach żywych.



Rysunek 1. Poglądowe struktury chemiczne cysteiny i homocysteiny
 Figure 1. Chemical structures of cysteine and homocysteine

1.2. Wybrane endogenne aldehydy

Aldehydy są to związki chemiczne dość powszechnie występujące w środowisku. Ekspozycja organizmu człowieka na czynniki środowiskowe przyczynia się zatem do ich wchłaniania, głównie poprzez drogi oddechowe [2]. Na obszarach uprzemysłowionych aldehydy powstają w większości w wyniku spalania ropy naftowej i jej pochodnych. Dzieje się to bezpośrednio lub też poprzez przekształcanie węglowodorów w wyniku fotochemicznych reakcji utleniania [3]. Źródłem aldehydów w środowisku jest także dym papierosowy [3]. Co ciekawe wykazano, że źródłem szkodliwych aldehydów są także popularne w ostatnich latach tzw. e-papierosy, uważane za bezpieczniejszą alternatywę dla tradycyjnego palenia tytoniu. Endogenne aldehydy powstają również w organizmie człowieka na skutek przemian metabolicznych aminokwasów, węglowodanów, witamin, steroidów, amin biogennych czy procesów komórkowych, takich jak peroksydacja lipidów [4]. Jednym z głównych czynników przyczyniających się do powstawania w organizmie wysoce reaktywnych aldehydów jest stres oksydacyjny. Związki te reagują bezpośrednio z DNA, czego skutkiem jest doprowadzenie do jego uszkodzeń, co z kolei przyczynia się do rozwoju różnych stanów patofizjologicznych, takich jak nowotwory, stany zapalne czy choroby neurodegeneracyjne [4,5]. Grupa aldehydów występujących w organizmie człowieka jest dość liczna, a wśród nich możemy

wymienić MDA, ACR, CA, 4-HNE – stanowiące główne produkty peroksydacji lipidów, a także PLP, FA i AA (Rysunek 2).

Spośród endogennych aldehydów najprostszym pod względem budowy jest FA (metanal, formaldehyd). Powstaje on podczas metabolizmu wielu substancji, zarówno endo- jak i egzogennych, np. Met, seryny, glicyny, choliny oraz podczas demetylacji związków, które w swojej budowie posiadają grupy: *N*-, *O*- oraz *S*-metylowe. Jest związkiem, który ze względu na znaczną rozpuszczalność w wodzie łatwo wchłania się do organizmu poprzez drogi oddechowe lub przez skórę. Ponieważ jest on popularnym odczynnikiem używanym w wielu gałęziach przemysłu, jego obecność stanowi niepodważalnie o ryzyku zawodowym [6]. Stosowany jest powszechnie w produkcji klejów, barwników, farb oraz lakierów. Wykorzystywany jest także w przemyśle papierniczym, fotograficznym, garbarskim, rafineryjnym i w budownictwie [7]. FA zyskał popularność także w branży kosmetycznej, a jego 37% roztwór w wodzie (formalina) jest powszechnie stosowany do dezynfekcji oraz jako konserwant. Do organizmu może dostać się także w wyniku spożycia owoców, surowych warzyw, mięsa, ryb czy mleka [8]. FA w środowisku powstaje między innymi w wyniku utleniania metanu a także związków występujących naturalnie takich jak terpenoidy [3].

AA (etanal, acetaldehyd) powstaje w organizmie człowieka, a konkretnie jest on wytwarzany w wątrobie, głównie wskutek przemian metabolicznych spożytego alkoholu etylowego [9]. Podobnie jak FA może także zostać wprowadzony do organizmu drogą pokarmową [8]. Jego zwiększone stężenie w organizmie człowieka wiąże się z rozwojem szeregu powikłań związanych z nadmiernym spożywaniem alkoholu etylowego, takich jak rak przełyku, wątroby czy gardła [5]. Również wdychanie oparów acetaldehydu, których źródłem mogą być np. spaliny samochodowe, może wywołać skutki podobne do zatrucia alkoholem etylowym (ból głowy, nudności, wymioty).

PLP określane jest mianem aktywnej formy witaminy B₆. W organizmie człowieka powstaje na skutek metabolizmu pirydoksyny pochodzenia roślinnego i zwierzęcego. Zwierzęta oraz człowiek wykorzystują także pirydoksynę syntezowaną w niewielkich ilościach przez bakterie jelitowe oraz dostarczaną do organizmu w postaci suplementów diety. Szczególnie bogate źródło witaminy B₆ stanowią mięso, warzywa oraz owoce [10].

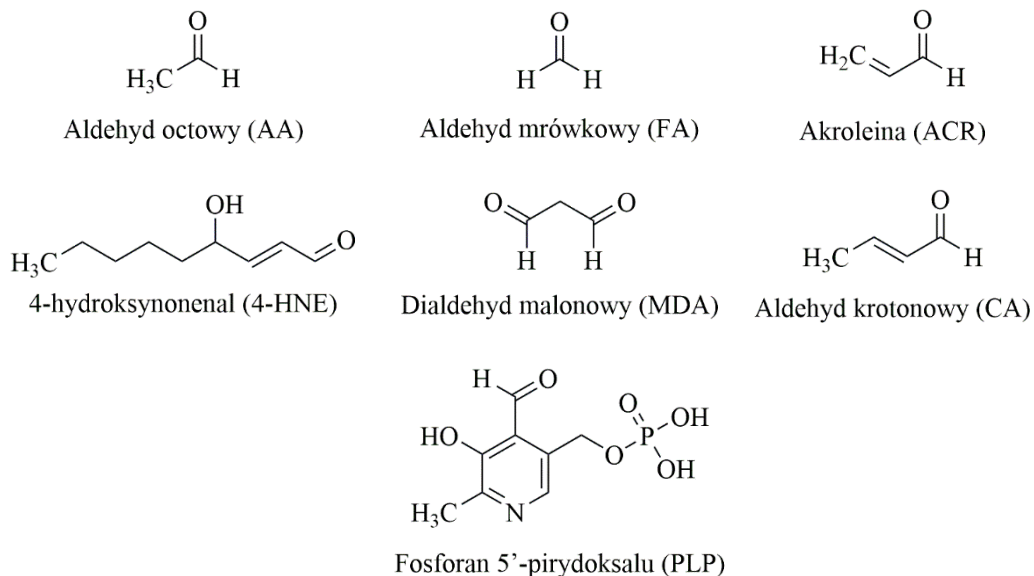
ACR (propenal, akroleina) to aldehyd, który produkowany jest przez organizm człowieka podczas peroksydacji lipidów i na skutek metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Może także do niego trafić w wyniku

narażenia na czynniki zewnętrzne, takie jak wdychanie oparów kuchennych, dymu papierosowego czy spalin samochodowych. ACR powstaje również w wyniku biotransformacji cyklofosfaminu – powszechnie stosowanego leku przeciwnowotworowego [11]. Źródłem ACR jest także żywność [12]. Obecność ACR potwierdzono w warzywach, owocach oraz różnego rodzaju popularnych napojach, takich jak piwo, wino, kawa czy herbata [8]. Ponieważ jest ona najsilniejszym elektrofilem spośród wszystkich α,β -nienasyconych aldehydów, do których zalicza się także 4-HNE i CA, wykazuje największą reaktywność w stosunku do nukleofilowej grupy tiolowej Cys [11].

4-HNE jest silnie reaktywną cząsteczką, stanowiącą jeden z głównych czynników przyczyniających się do powstawania stresu oksydacyjnego. Jedną z najważniejszych dróg prowadzących do jego usunięcia z komórek jest zawarta w szlaku metabolicznym reakcja z Glu [5].

MDA stanowi jeden z najważniejszych markerów stresu oksydacyjnego [5,13]. Wprowadzony może zostać do organizmu poprzez przewód pokarmowy, np. po spożyciu ryb, mięsa czy mleka, a jego szczególnie wysoką zawartość odnotowano w zjełczałej żywności [8]. Stanowi główny i najczęściej badany produkt peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Występuje w olejach, szczególnie roślinnych, lub żywności zawierającej te oleje.

CA pochodzi zarówno ze źródeł endogennych (peroksydacja lipidów) jak i egzogennych – wdychanie dymu papierosowego [5]. W środowisku głównym jego źródłem są spaliny samochodowe. Do atmosfery dostaje się także na skutek spalania drewna czy polimerów. Występuje także w niewielkich ilościach w warzywach, owocach, mleku, mięsie i rybach [8].



Rysunek 2. Poglądowe struktury chemiczne wybranych endogennych aldehydów
 Figure 2. Chemical structures of selected endogenic aldehydes

1.3. Reaktywność aldehydów względem cysteiny i homocysteiny

W literaturze opisane są reakcje Hcy oraz Cys z aldehydami, prowadzące do powstawania odpowiednio kwasów 1,3-tiazyno-4-karboksyłowych oraz kwasów 1,3-tiazolidyno-4-karboksyłowych (Rysunek 3). Mechanizm ich tworzenia obejmuje przyłączenie grupy aminowej Cys lub Hcy do grupy karbonylowej aldehydu. Pierwszym etapem jest utworzenie zasady Schiffa (iminy), stanowiącej produkt pośredni. W kolejnym kroku dochodzi do ataku nukleofilowego wysoce reaktywnej grupy -SH na wiązanie C=N w iminie. Ostatnim etapem reakcji jest kondensacja aminotiolu z odpowiednim aldehydem, w wyniku której powstaje pięciocząłowy pierścień tiazolidynowy (w przypadku reakcji z Cys) lub sześciocząłowy pierścień tiazynowy (w przypadku reakcji z Hcy) [14]. Reakcje te są proste, szybkie i zachodzą w środowisku wodnym. Zauważono, że otrzymane pochodne charakteryzuje różna trwałość, uzależniona od pH i rodzaju środowiska reakcji [15]. W literaturze można znaleźć informacje, iż wspomniane pochodne mogą powstawać zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo* [16,17]. Jak dotąd opisano zaledwie kilka metod umożliwiających oznaczanie tiazolidynowych czy tiazynowych pochodnych endogennych aminotiolu i aldehydów w próbkach biologicznych.

W literaturze istnieją doniesienia o występowaniu tiazolidynowej pochodnej, będącej produktem reakcji pomiędzy Cys i ACR [18,19]. Synteza *in vitro* tego

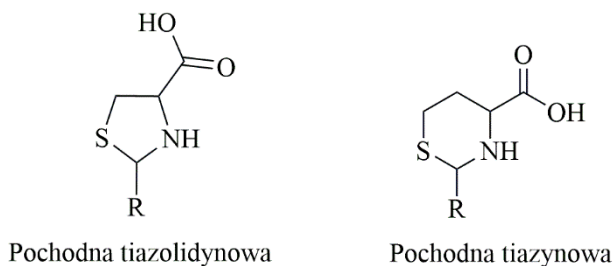
związku odbyła się w warunkach zbliżonych do fizjologicznych, w środowisku wodnym, w temperaturze pokojowej, bez udziału dodatkowych katalizatorów [20]. Struktura otrzymanego produktu została potwierdzona przy użyciu technik chromatografii cienkowarstwowej, spektrometrii mas oraz magnetycznego rezonansu jądrowego. Wykazano, że otrzymany produkt to kwas 2-[2-(2-amino-2-karboksyetylo)sulfanyloetylo]-1,3-tiazolidyno-4-karboksyowy, gdzie Cys i ACR występują w stosunku molowym 2:1. Jak wskazują autorzy tego odkrycia, kwas ten powstaje poprzez nukleofilową addycję Michaela jednej grupy -SH do wiązania podwójnego C=C w ACR i drugiej grupy -SH do grupy aldehydowej, a następnie cyklizację poprzez dehydratację. Przeprowadzono badania w celu poszukiwania odpowiedzi na pytanie czy wiązanie Cys z ACR może zmniejszać cytotoksyczność aldehydu. W tym celu przeprowadzono eksperyment na liniach komórkowych oskrzeli oraz jelit człowieka (komórki HBE oraz Caco-2), które poddawano działaniu ACR oraz powstałej pochodnej i mierzono m.in. ich żywotność. W wyniku przeprowadzonych badań ustalono, że powstała pochodna wykazuje dużo mniejszą cytotoksyczność niż sam aldehyd [20]. Autorzy pracy poczynili dodatkową obserwację dotyczącą stabilności otrzymanego diadduktu w warunkach fizjologicznych. Poddali go inkubacji w buforze fosforanowym o pH 7,4 oraz temperaturze 37°C i stwierdzili, że w tych warunkach jest on niestabilny. Zaobserwowali również, że ostatecznie tworzy się pochodna tiazolidynowa posiadająca jedną cząsteczkę Cys w swojej strukturze. Autorzy pracy wskazali, że oba addukty ulegały wzajemnej konwersji, a równowagę reakcji w kierunku tworzenia jedynie diadduktu przesunął dodatek Cys. Badania wykazały także, że monoaddukt był bardziej cytotoksyczny niż diaddukt. Udowodniona wysoka toksyczność ACR w stosunku do organizmu człowieka, może wskazywać na korzyści płynące z suplementacji lub diety bogatej w Cys, która tworzy z ACR pochodną o znacznie mniejszej toksyczności. Niestety nie zostały przeprowadzone dodatkowe badania w tym zakresie.

Dość dawno, bo w roku 1969, pojawiło się w literaturze doniesienie o uzyskaniu adduktu Cys i MDA [21]. Autor pracy zauważył, iż masa molowa pozyskanego związku odpowiada strukturze składającej się z dwóch cząsteczek Cys oraz trzech cząsteczek MDA. Kilkanaście lat później przeprowadzono reakcję pomiędzy MDA oraz Cys w warunkach zbliżonych do fizjologicznych (37°C, pH 7). Stwierdzono wówczas, że obie grupy funkcyjne występujące w Cys (-NH₂ i -SH) biorą udział w tworzeniu pochodnej. Niestety nie zostały przeprowadzone żadne dodatkowe badania, które jednoznacznie potwierdziłyby strukturę uzyskanej pochodnej [22]. Została ona potwierdzona za pomocą analizy elementarnej, MS oraz NMR dopiero

w roku 1991 [19]. Wykazano wówczas, że stosunek MDA do Cys w pochodnej wynosi 3:2. Kilkanaście lat później inna grupa badaczy ustaliła, że uzyskane przez nich w wyniku reakcji Cys z MDA, żółte ciało stałe jest mieszaniną izomerów, w których stosunek MDA do Cys wynosi 2:2 oraz 3:2. Reakcja została przeprowadzona w pH 7 i temperaturze 25°C, a struktury izomerów, w których zidentyfikowano także pierścień tiazolidynowy, zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi [32].

4-HNE w swojej strukturze posiada trzy ugrupowania, które potencjalnie mogą wchodzić w reakcje z innymi cząsteczkami. Są to: grupa aldehydowa, wiązanie podwójne C=C oraz grupa hydroksylowa. To, która z wymienionych grup ulegnie reakcji zależy od rodzaju reagenta oraz środowiska. Wykazano m.in., że Glu łatwo reaguje w obojętnych roztworach wodnych z 4-HNE, a produkt reakcji ulega wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu do pięcioczłonowego cyklicznego hemiacetalu, który stanowi główny produkt końcowy. Analogiczna reakcja zachodzi w przypadku gdy obojętny roztwór Cys zostanie zmieszany z równomolową ilością 4-HNE. Jeżeli natomiast Cys znajdzie się w roztworze w nadmiarze to grupa aldehydowa kondensuje z drugą cząsteczką aminokwasu, a produktem tej reakcji jest pochodna tiazolidynowa [19]. Addukty tiolowe 4-hydroksyalkenali w pierwszym etapie generują cykliczne półacetale, które mogą następnie tworzyć pochodne tiazolidynowe, jednak reakcja ich tworzenia zachodzi wolniej [23].

Produktem reakcji pomiędzy CA oraz Cys, w przeciwieństwie do pochodnej Cys i ACR oraz 4-HNE, jest jedynie diaddukt, czyli pochodna tiazolidynowa. Nie tworzy się hemiacetal ponieważ reakcja kondensacji drugiej cząsteczki Cys zachodzi bardzo szybko [19].



Rysunek 3. Poglądowe struktury chemiczne pochodnej tiazolidynowej i tiazynowej
Figure 3. Chemical structures of thiazolidine and thiazine derivative

1.4. Aminokwasy tiolowe i wybrane endogenne aldehydy w stanach (pato)fizjologicznych w organizmie człowieka

W warunkach fizjologicznych Cys jest wbudowywana w białka, gdzie m.in. dzięki tworzeniu wiązań disiarczkowych, odpowiada za utrzymanie ich stabilności. Jest także prekursorem koenzymu A i Glu [1]. Stanowi również główny składnik budulcowy keratyny włosów, skóry oraz paznokci. Warunkuje ich wytrzymałość chemiczną oraz fizyczną. Odgrywa ona również kluczową rolę w wielu procesach komórkowych, takich jak detoksykacja metali oraz ksenobiotyków. W warunkach fizjologicznych występuje w komórkach na niskim poziomie, co stanowi swego rodzaju mechanizm obronny przed jej toksycznością, szczególnie w stosunku do centralnego układu nerwowego [24]. Oznaczana jest często w moczu i służy jako jeden ze wskaźników rozwijających się chorób nerek. Cys stanowi także marker rozwoju chorób dziedzicznych, takich jak cystynozą oraz cystynuria, w których przebiegu jej stężenie w moczu związane jest z możliwością rozwoju kamicy nerkowej [25].

W przypadku Hcy jej stężenie w warunkach fizjologicznych jest utrzymywane na niskim poziomie, dzięki remetylacji do Met i przemianom katabolicznym na drodze transsulfuracji. Przekształcenia te są kontrolowane przez reakcje enzymatyczne [26]. W osoczu zdrowego człowieka stężenie całkowitej Hcy utrzymuje się na poziomie 5 – 15 $\mu\text{mol/l}$, a wszelkie wartości wykraczające poza ten zakres mogą świadczyć o rozwijającej się lub trwającej w organizmie chorobie. Zaburzenia w ilości Hcy w osoczu mogą wynikać z żywieniowych niedoborów jej kofaktorów, przewlekłych chorób, leczenia, czynników fizjologicznych oraz stylu życia, w tym spożywania alkoholu czy palenia papierosów [27]. Podwyższony poziom Hcy w osoczu, określany mianem hiperhomocysteinemii, stanowi czynnik ryzyka rozwoju niektórych chorób, w szczególności zaś chorób układu krążenia [26].

FA jest substancją silnie toksyczną, która przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (*International Agency for Research of Cancer - IARC*) sklasyfikowana została jako rakotwórcza dla ludzi. FA działa drażniąco na spojówkę oczu a także na błony śluzowe dróg oddechowych. Powoduje ponadto zaburzenia oddychania i podrażnienia skóry [7]. Wydalany jest z organizmu po przekształceniu, w postaci ditlenku węgla i wody z wydychanym powietrzem oraz w niezmienionej formie przez nerki [6].

W warunkach fizjologicznych AA reaguje między innymi z aminami biogennymi, hemoglobina oraz grupami -SH białek. Wytwarzany jest także przez mikroflorę bakteryjną górnych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego na drodze fermentacji węglowodanów [28]. AA ze względu na swój elektrofilowy

charakter łatwo reaguje ze związkami nukleofilowymi, do których zalicza się np. aminokwasy, białka i tiole. Reaktywność ta sprawia, iż jest on silnym mutagenem i klasyfikuje się go jako czynnik rakotwórczy. Detoksykowany jest w znacznej mierze poprzez utlenianie za pośrednictwem dehydrogenazy aldehydowej do kwasu octowego, który następnie wchodzi w cykl kwasu cytrynowego [29].

W organizmach żywych PLP stanowi kofaktor enzymów katalizujących przebieg wielu ważnych reakcji. Bierze udział między innymi w produkcji tryptofanu, serotoniny, kwasu solnego w żołądku oraz formowaniu hemoglobiny i czerwonych krwinek. Odgrywa także kluczową rolę we wspieraniu zarówno wrodzonej, jak i nabytej odporności organizmu poprzez udział w produkcji mikroflory jelitowej [30]. Wykazano, że PLP odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu układu krążenia [31], a jego niedobór może prowadzić do rozwoju miażdżycy czy udaru. Wykazano również, że PLP uczestniczy w kondensacji Hcy z seryną, której jest katalizatorem a reakcja ta stanowi pierwszy etap szlaku transsulfuracji.

ACR jako silny elektrofil, który charakteryzuje się dobrą rozpuszczalnością w wodzie, szybko przemieszcza się przez błony komórkowe na skutek dyfuzji, a w konsekwencji wywołuje szereg niekorzystnych reakcji fizjologicznych. Niszczy np. endogenne układy antyoksydacyjne poprzez wzmocnienie tworzenia reaktywnych form tlenu w komórkach, co ostatecznie prowadzi m.in. do przzerwiania błony komórkowej [20]. ACR jest klasyfikowana jako związek drażniący, wysoce toksyczny oraz potencjalnie kancerogenny. Toksyczność ACR została obszernie omówiona w wielu publikacjach, gdzie sugeruje się jej powiązanie z występowaniem różnych stanów patologicznych, takich jak rak płuc, choroba Alzheimera czy miażdżycy [32,33].

Wykazano powiązanie występowania podwyższonego poziomu 4-HNE w przebiegu chorób, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona, ponieważ może on łączyć się np. z Cys w białkach [5], która wykazuje w stosunku do niego większe powinowactwo niż histamina czy lizyna.

Uważa się, że oznaczenie poziomu MDA jako końcowego produktu peroksydacji lipidów w określonej tkance jest markerem występującego w niej stresu oksydacyjnego, natomiast poziom MDA w osoczu i moczu reprezentuje stres oksydacyjny „całego ciała” [34].

Wdychanie oparów CA może prowadzić do podrażnienia oczu, nosa, gardła oraz płuc a w konsekwencji powodować ucisk w klatce piersiowej czy duszności [35].

2. Oznaczanie wybranych tiazolidynowych pochodnych

2.1. Tiazolidynowa pochodna cysteiny i formaldehydu

Wykazano, że wyniku kondensacji FA z Cys powstaje kwas 1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy (TCA), a reakcja ta zachodzi w roztworach wodnych w szerokim zakresie pH. Wykazano również, że TCA może działać jako przeciwutleniacz i zmiatacz wolnych rodników, chroniąc w ten sposób błony komórkowe przed negatywnymi skutkami ich działania. Wpływa to na opóźnianie starzenia, np. w komórkach wątroby, które wraz z wiekiem ulegają coraz to większej degradacji. TCA sprzedawany jest także jako suplement diety pod nazwą tioprolina, która posiada właściwości hepatoprotekcyjne, przeciwzapalne i przeciwcukrzycowe [36]. Opracowano metodę wykorzystującą technikę chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemowym spektrometrem mas (LC-MS/MS), która umożliwia oznaczanie TCA w próbach płynnych pożywek do hodowli bakterii. Metoda jest dedykowana w szczególności do TCA produkowanego przez pałeczki okrężnicy (*Escherichia coli*), które poddane były działaniu FA [37]. Metoda wykorzystuje chloromrówczan etylu do derywatywacji analitu w celu zwiększenia jego hydrofobowości, a same próbki były dodatkowo oczyszczane techniką ekstrakcji do fazy stałej i zateżane poprzez odparowanie do sucha i ponowne rozpuszczenie w acetonitrylu (ACN) [37]. Opracowana została także metoda wykorzystująca wysokosprawną chromatografię cieczową sprzężoną z detekcją spektrofotometryczną (HPLC-UV) do oznaczania TCA w osoczu pacjentów chorych na raka szyi i głowy, którym podawano tioprolinę. Procedura przygotowania próbki osocza obejmowała jej odbiałczenie poprzez dodatek kwasu chlorowego(VII), a następnie jej odwirowanie. Uzyskany roztwór z nad osadu, tzw. *supernatant* był następnie wprowadzany do układu chromatograficznego [36].

Ze względu na fakt, że TCA jest wydalany przez nerki opracowano metodę jego oznaczania w moczu szczurów. Oznaczenia miały odpowiedzieć na pytanie czy TCA w tym płynie fizjologicznym może stanowić istotny wskaźnik w biologicznym monitorowaniu narażenia na FA. W tym celu szczury podzielone na trzy grupy były poddawane inhalacjom powietrzem czystym oraz powietrzem zawierającym niskie i wysokie stężenie FA. Procedura przygotowania pobranych od zwierząt próbek moczu obejmowała derywatywację analitu przy użyciu chloromrówczanu etylu oraz ekstrakcję za pomocą toluenu. Fazę organiczną po ekstrakcji odparowano, a następnie pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i poddano analizie chromatograficznej [38]. Stwierdzono, że w stosunku do próby kontrolnej poziom TCA znacząco wzrósł w moczu szczurów poddawanych inhalacji powietrzem o wysokiej zawartości FA.

2.2. Tiazolidynowa pochodna cysteiny i acetaldehydu

Produkt reakcji pomiędzy Cys i AA nosi nazwę kwasu 2-metylo-1,3-tiazolidyno-4-karboksylowego (MTCA). Podobnie jak w przypadku TCA reakcja pomiędzy Cys a AA zachodzi w warunkach fizjologicznych, przy czym tempo powstawania pochodnej jest uzależnione od stężenia aldehydu. Można więc zaryzykować stwierdzenie, że synteza MTCA stanowi mechanizm chroniący organizm przed toksycznym działaniem AA. Taki tok rozumowania wspiera hipotezę, że jest on substancją chroniącą organizm człowieka przed występowaniem negatywnych skutków nadmiernego spożycia alkoholu, np. nowotworem przewodu pokarmowego. Powstała pochodna nie jest uważana za substancję toksyczną. W celu monitorowania obecności i stężenia MTCA w osoczu i moczu człowieka została opracowana metoda bazująca na technice LC-MS/MS [29]. W przypadku tej metody procedura przygotowania próbki obejmuje jej odbiałczenie (w przypadku osocza) przy użyciu ACN oraz przeprowadzenie analitu w pochodną za pomocą bezwodnika octowego w środowisku buforu węglanowego o pH 9,9, w celu m.in. zapewnienia stabilności związku [29]. Została również opracowana metoda jednoczesnego oznaczania TCA i MTCA w moczu, oparta na derywatywacji za pomocą chloromrówczanu etylu. Próbkę po etapie derywatywacji chemicznej poddawana była ekstrakcji toluenem, następnie faza organiczna była odparowywana a pozostałość była rozpuszczana w octanie etylu i poddawana analizie chromatograficznej. Technika pomiarową w tym przypadku była chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (GC-MS), a jako wzorzec wewnętrzny wykorzystano deuterowany MTCA [38].

2.3. Tiazolidynowa pochodna cysteiny i fosforanu 5'-pirydoksalu

Dane literaturowe wskazują, że możliwa jest reakcja pomiędzy Cys a PLP w środowisku wodnym, a jej produktem jest kwas 2-(3-hydrokso-5-fosfonooksymetylo-2-metylo-4-pirydylo)-1,3-tiazolidyno-4-karboksylowy (HPPTCA). Reakcja zachodzi w szerokim zakresie pH, w tym w warunkach imitujących fizjologiczne [39,40]. Rola jaką wspomniana pochodna pełni w organizmie człowieka nie została jak dotąd określona. Można natomiast wysnuć pewne hipotezy w tym zakresie. Po pierwsze, tworzenie HPPTCA może prowadzić do niedoborów witaminy B₆, co pociągałoby za sobą szereg niepożądanych skutków ze względu na rolę jaką PLP odgrywa w procesach biochemicznych. Z drugiej jednak strony rozkładowi HPPTCA w warunkach fizjologicznych towarzyszy odtworzenie substratów (Cys oraz PLP), co może wskazywać, że pochodna ta może stanowić swoisty rezerwuar witaminy B₆ w organizmach żywych [16]. W przeciwieństwie do

TCA i MTCA, tiazolidynowa pochodna Cys i PLP jest nietrwała, m.in. dlatego też nie jest dostępna komercyjnie. Jak wspomniano wcześniej aminokwasy tiolowe pełnią wiele ważnych funkcji w organizmie. Jest to powód, dla którego jedna z opracowanych metod umożliwia jednocześnie oznaczenie HPPTCA oraz czterech najważniejszych aminokwasów tiolowych występujących w organizmie człowieka [41], w tym Cys oraz Hcy. Przed poddaniem próbki osocza analizie z wykorzystaniem techniki HPLC-UV w procedurze przygotowania próbki zastosowano redukcję wiązań disiarczkowych przy użyciu *tris*(2-karboksyetylo)fosfiny, konwersję analitów w odpowiednie pochodne z wykorzystaniem tetrafluoroboranu 2-chloro-1-metylocholinoliniowego oraz odbiałczenie kwasem chlorowym (VII). W innej metodzie do oznaczania HPPTCA w osoczu człowieka wykorzystano technikę GC-MS. W tym przypadku bardzo istotnym elementem procedury przygotowania próbki jest odbiałczenie osocza na drodze ultrafiltracji przy wykorzystaniu filtrów typu *cut-off*. Otrzymany filtrat był następnie odparowywany do sucha w koncentratorze próżniowym, po czym dodawana była mieszanina derywatyzująca, w której skład wchodziły *N*-trimetylosililo-*N*-metylotrifluoroacetamid z dodatkiem 1% chlorku trimetylosilanu oraz pirydyna [16].

3. Metody oznaczania wybranych tiazynowych pochodnych

3.1. Tiazynowa pochodna homocysteiny i formaldehydu

Produktem reakcji kondensacji Hcy z FA w środowisku wodnym jest kwas 1,3-tiazyno-4-karboksylowy (homo-TCA), a reakcja zachodzi w warunkach imitujących warunki fizjologiczne [42]. Produkt powstaje w środowisku wodnym o szerokim zakresie pH, mieszczącym się w przedziale 5 - 10. Stwierdzono, że szybkość tej reakcji zależy od pH środowiska ze wskazaniem, iż zachodzi ona szybciej w środowisku o odczynie kwaśnym. Wykazano, że reakcja pomiędzy wspomnianymi substancjami zachodzi również w organizmie człowieka a utworzona tiazyna jest obecna w moczu [17]. W badaniach wykorzystano technikę GC-MS. Procedura przygotowania próbki obejmowała m.in. modyfikację chemiczną analitu za pomocą chloromrówczanu izobutyli. Celem tego zabiegu było uzyskanie stabilnej i lotnej pochodnej. Rolę katalizatora w tej reakcji pełniła pirydyna. W następnym etapie uzyskana pochodna była ekstrahowana z mieszaniny reakcyjnej przy pomocy octanu etyli i w takiej formie natychmiast poddawana była analizie chromatograficznej ze względu na bardzo ograniczoną stabilność.

3.2. Tiazynowa pochodna homocysteiny i acetaldehydu

Produktem nieenzymatycznej i odwracalnej reakcji Hcy z AA jest kwas 2-metylotetrahydro-1,3-tiazyno-4-karboksylowy (homo-MTCA). Dotychczas nie opracowano jednak metody, która umożliwiłaby potwierdzenie obecności tej pochodnej w płynach biologicznych człowieka. Autorzy pracy podjęli jednak próbę adaptowania chromatograficznej metody oznaczania pochodnej Cys i AA w próbkach osocza i moczu na potrzeby przeprowadzenia badań wstępnych w tym zakresie [29]. Metoda ta opiera się na wykorzystaniu techniki LC-MS/MS. W omawianym przypadku procedura przygotowania próbki obejmowała zasadniczo dwa etapy. Pierwszym z nich (szczególnie w przypadku próbek osocza) było ich odbiałczenie za pomocą dodatku ACN oraz wirowanie. Drugi etap stanowiła konwersja analitu w pochodną za pomocą bezwodnika octowego w celu zwiększenia stabilności analitu. Reakcja derywatywacji przebiegała w środowisku buforu węglanowego o pH 9,9 w temperaturze 37 °C. Po upływie 30 minut próbki poddano analizie chromatograficznej. Co istotne, wykorzystanie tego narzędzia analitycznego nie umożliwiło potwierdzenia/wykluczenia obecności homo-MTCA w analizowanych próbkach moczu i osocza.

3.3. Tiazynowa pochodna homocysteiny i fosforanu 5'-pirydoksalu

Produktem nieenzymatycznej i odwracalnej reakcji Hcy z PLP jest kwas 2-pirydoksylo-1,4-tiazyno-4-karboksylowy (Hcy-PLP). Co ciekawe reakcja tego typu zachodzi w warunkach imitujących fizjologiczne (*in vitro*). Dotychczas nie opracowano metody umożliwiającej potwierdzenie obecności i oznaczenie Hcy-PLP w próbkach płynów biologicznych człowieka. Biorąc pod uwagę fakt, że zarówno PLP oraz Hcy są składnikami osocza czy też moczu, można przypuszczać, że produkty tych reakcji powinny być również obecne we wspomnianym materiale. Autorzy pracy [14] wskazali natomiast możliwość wykorzystania PLP jako odczynnika derywatyżującego tiole, takie jak Hcy i Cys. Zaprojektowana przez nich metoda wykorzystuje na etapie analizy technikę HPLC-UV i umożliwia oznaczenie całkowitej zawartości Hcy i Cys w próbkach osocza. W omawianym przypadku procedura przygotowania próbek do analizy chromatograficznej obejmuje kilka etapów, takich jak redukcja wiązań disiarczkowych, derywatywacja oraz odbiałczanie. W pierwszym etapie do próbek osocza dodano bufor fosforanowy o pH 7,8 oraz odczynnik redukujący wiązania disiarczkowe – *tris*(2-karboksyetylo)fosfinę. Po upływie 15 minut próbki potraktowano roztworem PLP i pozostawiono na 15 minut w temperaturze 45°C. Po upływie wskazanego czasu zawartości próbek poddano działaniu kwasu chlorowego(VII), a następnie odwirowano w celu

usunięcia białek z osocza. Uzyskany *supernatant* poddawano analizie chromatograficznej.

UWAGI KOŃCOWE

Tiazynowe oraz tiazolidynowe pochodne aminokwasów tiolowych i endogennych aldehydów stanowią niezmiernie interesujące obiekty badań. Ich rola w organizmach żywych jest praktycznie nieznaną, dlatego też bardzo ważne jest stworzenie odpowiednich narzędzi analitycznych, które umożliwią monitorowanie ich stężenia w płynach biologicznych. Ułatwi to poszukiwanie potencjalnego związku pomiędzy ich zawartością a rozwojem chorób. Istnieje tym samym realna potrzeba opracowywania nowych oraz ciągłego udoskonalania opisanych już, nielicznych metod, tak aby były one proste, szybkie i zgodne z zasadami zielonej chemii, a przy tym aby umożliwiały oznaczanie wspomnianych związków w różnych matrycach, z jak najlepszą dokładnością i precyzją.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Hashim, N. Ismail, P. Jamal, R. Othman, H. Salleh, *Int. J. Biotechnol. Wellness Ind.*, 2014, **3**, 95.
- [2] P. O'Brien, A. Siraki, N. Shangari, *Crit. Rev. Toxicol.*, 2005, **35**, 609.
- [3] R.P. Dator, M.J. Solivio, P.W. Villalta, S. Balbo, *Toxics.*, 2019, **7**, 1.
- [4] A. Ahmed Laskar, H. Younus, *Drug Metab. Rev.*, 2019, **51**, 42.
- [5] G.P. Voulgaridou, I. Anestopoulos, R. Franco, M.I. Panayiotidis, A. Pappa, *Mutat. Res.*, 2011, **711**, 13.
- [6] M. Kupczewska- Dobecka, *Pod. i Metod. Oceny Środowiska Pr.*, 2008, **3**, 51.
- [7] J. Skowroń, *Przem. Chem.*, 2013, **92**, 181.
- [8] V.J. Feron, H.P. Til, F. de Vrijer, R.A. Woutersen, F.R. Cassee, P.J. van Bladeren, *Mutat. Res. Toxicol.*, 1991, **259**, 363.
- [9] E. Quertemont, V. Didone, *Alcohol Res. Heal.*, 2006, **29**, 258.
- [10] P.J. Stover, M.S. Fischer, *Vitamin B-6, Adv. Nutr.*, 2015, **6**, 132.
- [11] K. Uchida, M. Kanematsu, Y. Morimitsu, T. Osawa, N. Noguchi, E. Niki, *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 16058.
- [12] J.F. Stevens, C.S. Maier, *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008, **52**, 7.
- [13] D. Del Rio, A.J. Stewart, N. Pellegrini, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2005, **15**, 316.
- [14] R. Głowacki, J. Stachniuk, K. Borowczyk, H. Jakubowski, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2016, **408**, 1935.
- [15] J.J. Pesek, J.H. Frost, *Tetrahedron.*, 1975, **31**, 907.
- [16] J. Piechocka, M. Wrońska, I.E. Głowacka, R. Głowacki, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, **21**, 1.
- [17] J. Piechocka, N. Litwicka, R. Głowacki, *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**, 1.
- [18] Q. Zhu, Z. Sun, Y. Jiang, F. Chen, M. Wang, *Mol. Nutr. Food Res.*, 2011, **55**, 1375.
- [19] H. Esterbauer, R.J. Schaur, H. Zollner, *Free Radic. Biol. Med.*, 1991, **11**, 81.
- [20] Z. Yin, K. Jiang, L. Shi, J. Fei, J. Zheng, S. Ou, J. Ou, *J. Hazard. Mater.*, 2020, **387**, 121686.
- [21] H. Buttikus, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1969, **46**, 88.
- [22] K. Kikugawa, Y. Machida, M. Kida, T. Kurechi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, **29**, 3003.
- [23] H. Esterbauer, A. Ertl, N. Scholz, *Tetrahedron.*, 1976, **32**, 285.
- [24] L. Włodek, E. Bald, *Biotiole w warunkach fizjologicznych, patologicznych i w terapii*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2003.
- [25] K. Kuśmierk, R. Głowacki, E. Bald, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2006, **385**, 855.
- [26] T. Toyooka, *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2009, **877**, 3318.
- [27] K. Rasmussen, J. Moller, *Ann. Clin. Biochem.*, 2000, **37**, 627.
- [28] A.W. Jones, *Alcohol Alcohol.*, 1995, **30**, 271.

- [29] R.J. Reischl, W. Bicker, T. Keller, G. Lamprecht, W. Lindner, *Anal. Bioanal. Chem.*, 2012, **404**, 1779.
- [30] K. Stach, W. Stach, K. Augoff, *Nutr.*, 2021, **13**, 3229.
- [31] H. Hellmann, S. Mooney, *Molecules.*, 2010, **15**, 442.
- [32] M. Singh, D.T. Nam, M. Arseneault, C. Ramassamy, *J. Alzheimer's Dis.*, 2010, **21**, 741.
- [33] A. Moghe, S. Ghare, B. Lamoreau, M. Mohammad, S. Barve, C. McClain, S. Joshi-Barve, *Toxicol. Sci.*, 2015, **143**, 242.
- [34] T. Weitner, S. Inić, J. Jablan, M. Gabričević, A.M. Domijan, *Croat. Chem. Acta.*, 2016, **89**, 133.
- [35] A. Suryanarayanan, *Encycl. Toxicol. Third Ed.*, 2014, **1**, 1072.
- [36] J. Lankelma, P.G.M. Penders, A. Leyva, H.M. Pinedo, *Cncr Lett.*, 1981, **12**, 131.
- [37] J. Liu, W. Chan, *Chem. Res. Toxicol.*, 2015, **28**, 394.
- [38] H.S. Shin, H.S. Ann, B.H. Lee, *J. Mass Spectrom.*, 2007, **42**, 1225.
- [39] M. V. Buell, R.E. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 6042.
- [40] F. Bergel, K. Harrap, *J.Chem.Soc.*, 1961, **789**, 4051.
- [41] J. Piechocka, M. Wyszczelska-Rokiel, R. Głowacki, *Sci. Rep.*, 2023, **13**, 1.
- [42] J.C. Wriston, C.G. Mackenzie, *J. Biol. Chem.*, 1957, **225**, 607.

Praca wpłynęła do Redakcji 22 marca 2024 r.

WŁOSKIE PODRÓŻE MARI SKŁODOWSKIEJ-CURIE

ITALIAN JOURNEYS OF MARIE SKŁODOWSKA-CURIE

Marcin Górecki

*Instytut Chemii Organicznej PAN
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
e-mail: marcin.gorecki@icho.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Włosko-francuskie kontakty naukowe
 2. Włoskie wyróżnienia naukowe: 1904, 1909 rok
 3. Pierwsza podróż do Włoch: 1911 rok
 4. Druga podróż do Włoch: 1918 rok
 - 4.1. Wpływ na politykę naukową kraju: powstanie grupy Enrico Fermiego
 - 4.2. Zachowane ślady po podróży obecnie
 - 4.3. Film dokumentalny pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu”
 5. Trzecia podróż do Włoch: 1931 rok
- Uwagi końcowe
Podziękowania
Piśmiennictwo cytowane

**Dr hab. inż. Marcin Górecki, prof. IChO PAN**

Dr hab. inż. Marcin Górecki jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej. Od 2007 r. jest zatrudniony w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk (IChO PAN). Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 2013 r. na Wydziale Nowych Technologii i Chemii Wojskowej Akademii Technicznej pod promotorstwem prof. dr hab. Jadwigi Frelek. W latach 2016–2019 większość czasu spędził we Włoszech na Uniwersytecie w Pizie jako *post-doc* w grupie prof. Lorenzo Di Bari i prof. Gennaro Pescitelli. W 2020 r. powrócił do kraju i od tego czasu kieruje Pracownią Spektroskopii Optycznej i Rentgenowskiej Analizy Strukturalnej w Laboratorium Analizy Substancji Bioaktywnych IChO PAN. W 2022 r. Rada Naukowa IChO PAN przyznała mu stopień doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki chemiczne za osiągnięcie pt. „*Holistyczne ujęcie metod i technik chiraloptrycznych w analizie stereochemicznej*”.

Jest autorem 95 publikacji naukowych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Prezentował wyniki badań na ponad 50 konferencjach w kraju i zagranicą oraz był wykonawcą w 10 projektach finansowanych w drodze konkursów krajowych lub zagranicznych.

Dr hab. Marcin Górecki prowadzi badania z pogranicza spektroskopii, chemii strukturalnej i chemii medycznej, koncentrując się na kluczowych problemach stereochemicznych, takich jak konfiguracja, konformacja czy oddziaływania międzycząsteczkowe. Ostatnie projekty, które realizuje skupiają się na wykorzystaniu spektroskopii dichroizmu kołowego (CD) w fazie stałej do praktycznych zastosowań, w tym badania zjawiska polimorfizmu i solwatomorfizmu aktywnych substancji farmaceutycznych (API).

Jest laureatem programów Narodowego Centrum Nauki (*Preludium, Sonata*), programu *Mobilność Plus* Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz *Stypendium Bekkera* Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej. Współpracuje z sektorem gospodarczym oraz wykonuje ekspertyzy i recenzje na zamówienia instytucji publicznych i przedsiębiorstw. Członek zwyczajny Polskiego Towarzystwa Chemicznego; wchodzi w skład dwóch sekcji: Fizykochemii Organicznej i Historii Chemii. W 2021 r. otrzymał Nagrodę naukową Dyrektora Instytutu Chemii Organicznej PAN dla młodego uczonego za wybitny dorobek naukowy. Laureat Nagrody II stopnia im. prof. Wojciecha Świętosławskiego w 2022 r. przyznawanej przez Oddział Warszawski PTChem. Członek Komitetu Chemii PAN (kadencja 2024–2028). W 2024 r. został wyróżniony tytułem *Chemistry European Fellow* (klasa 2022/2023).

Interesuje się promocją i upowszechnianiem nauk przyrodniczych.



<https://orcid.org/0000-0001-7472-3875>

ABSTRACT

Maria Skłodowska-Curie visited Italy three times: in years 1911, 1918, and 1931. Her travels to Italy are little-known facts that are rarely mentioned even in her most recent biographies. The first and third trips were related to scientific conferences, in Genoa and Rome, respectively. In many original materials, there is no information about the trip in 1911, hence in this article, we shall describe it in a more detailed manner along with its context. However, the least known is the second trip, which was in fact a research mission based on an invitation extended by Prof. Vito Volterra (founder of the Italian National Research Council, CNR), who represented the Italian government. During this trip, the Nobel laureate travelled over 3000 km across the Apennine Peninsula in just three weeks, searching for radioactive elements: *radium* and *radon* – reaching places that are difficult to access even today.

Thanks to historical research, it was possible to find out most of the original materials in Italy concerning these trips. Thus, this article is the first attempt to compile the main information about our Nobel laureate's three trips to Italy. It is complemented by the documentary film "Marie Skłodowska-Curie in Italy in search of radium" which was released in 2023 on the YouTube channel of the Polish Academy of Sciences.

Keywords: Maria Skłodowska-Curie, natural radioactivity, radium, radon water, Italy
Słowa kluczowe: Maria Skłodowska-Curie, promieniotwórczość naturalna, rad, woda radonowa, Włochy

WPROWADZENIE

Maria Skłodowska-Curie odwiedziła Włochy trzy razy, to jest w 1911, 1918 i 1931 roku. Najmniej znana jest druga podróż, która trwała najdłużej i w rzeczy samej była misją badawczą na zaproszenie rządu włoskiego. Podczas tej wyprawy, Noblistka przemierzyła po Półwyspie Apenińskim ponad 3000 km w zaledwie trzy tygodnie, poszukując pierwiastków radioaktywnych – radu i radonu, przybywając do miejsc do których dotarcie nawet dziś jest pewnym wyzwaniem. Odwiedziła, wraz z włoskimi pionierami badania zjawiska promieniotwórczości naturalnej, 10 lokalizacji i wykonała w nich liczne pomiary wód źródłanych i powietrza. Pierwsza i trzecia podróż była związana z konferencją naukową, odpowiednio w Genui i Rzymie. W wielu dostępnych biografiach o pierwszej i drugiej podróży nie ma praktycznie żadnych informacji, stąd też w niniejszym artykule zostaną one opisane wraz z ich kontekstem. Podróże te są stosunkowo mało znanymi epizodami w życiu wybitnej Uczzonej, nie tylko w Polsce, ale i w samych Włoszech, choć zasadniczo wpływały na politykę naukową kraju w pierwszych trzech dekadach XX wieku. Jednym z powodów takiego stanu rzeczy, może być fakt, iż Noblistka w *Autobiografii* pt. „O swoim życiu i pracach” (pierwsze wydanie – 1923 r., najnowsza edycja – 2024 r.) [1] napisała o odbytej podróży latem 1918 r. tylko dwa zdania, nie wnikając w szczegóły jej przebiegu:

Po załamaniu się natarcia niemieckiego w lecie 1918 roku, na prośbę rządu włoskiego, udałam się do Włoch dla zbadania sprawy naturalnych zapasów rudy radonośnej w tym kraju. Przebywałam tam miesiąc i doszłam do niejakich wyników przez zainteresowanie władz publicznych doniosłością tego nowego tematu.

Zaś córka Ewa Curie, w biografii matki [2] (1937 r.) wymieniła tylko Włochy jako jeden z krajów, które odwiedziła Noblistka, podając bardzo ogólny komentarz na temat celu pobytu:

W 1918 roku bada na prośbę rządu włoskiego zasoby Włoch północnych w zakresie rud promieniotwórczych.

Stąd też najprawdopodobniej te epizody nie weszły do ‘kanonu’ najczęściej przytaczanych dziś podróży Noblistki, choć w ówczesnych Włoszech zawsze były one wielkim wydarzeniem. Ponadto, większość oryginalnych materiałów dotycząca dwóch pierwszych podróży (1911 i 1918 r.) jest dostępna jedynie lokalnie i to wyłącznie w języku włoskim, co zapewne utrudniało biografom dostęp do nich.

Prezentowany artykuł stanowi pierwszą próbę zebrania najważniejszych informacji o trzech podróżach naszej Noblistki po Włoszech, a jego uzupełnieniem jest krótkometrażowy film dokumentalny pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu”, który został opublikowany w 2023 r. na oficjalnym kanale YouTube Polskiej Akademii Nauk (@PolskaAkademiaNauk).

1. WŁOSKO–FRANCUSKIE KONTAKTY NAUKOWE

Włosko-francuskie kontakty naukowe na przełomie XIX i XX wieku były nie tylko istotne w skali Europy, ale także wyjątkowo płodne i inspirujące dla obu stron. Bliskość geograficzna Włoch i Francji ułatwiała współpracę, wymianę pomysłów i osiągnięć, co sprzyjało rozwojowi nauki i kultury w obu krajach oraz wzbogacało ogólny stan wiedzy, wpływając na postęp technologiczny i społeczny na świecie. Współpracujący badacze często podróżowali, uczestnicząc w licznych konferencjach i sympozjach, co promowało ideę współpracy międzynarodowej i było zaczątkiem tego, co dziś nazywamy umiędzynarodowieniem nauki. Takie podejście niewątpliwie podnosiło poziom kształcenia i jakości badań naukowych.

W dziedzinie matematyki badaczem, który intensywnie rozwijał kontakty naukowe ze środowiskiem w Paryżu, był prof. Vito Volterra, znany głównie z prac nad równaniami różniczkowymi oraz zastosowań matematyki do opisu zjawisk fizycznych. Kluczowym epizodem w jego karierze był udział w 2. Międzynarodowym Kongresie Matematycznym w Paryżu w 1900 roku, podczas którego Volterra nie tylko stał się głównym reprezentantem włoskiej matematyki, ale

również nawiązał szereg kontaktów z francuskimi matematykami, takimi jak Henri Poincaré i Émil Borel [3]. Podczas swojej kariery Volterra prowadził także badania z fizykami Louisem de Broglie i Paulem Langevinem w zakresie mechaniki kwantowej i teorii pola, co zapoczątkowało wieloletnią współpracę bilateralną.

Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie poznali Vito Volterrę w marcu 1906 roku (niespełna miesiąc przed tragiczną śmiercią Piotra) na kolacji w domu ich wspólnego przyjaciela Émila Borela, gdy Volterra, wracając ze Szwecji po serii wykładów, zatrzymał się na kilka dni w Paryżu. Przyjęcia organizowane w domu Borelów były znane w paryskim środowisku naukowym. Wśród gości często można było spotkać państwa Curie, którzy – jak pisze Marguerite Borel (żona Émila Borela) w swoich wspomnieniach – mieli w zwyczaju wchodzić na przyjęcie ukradkiem; Piotr praktycznie się nie odzywał, a Maria intensywnie angażowała się w dyskusje o nauce i długo wyrażała swoje opinie [3].

2. WŁOSKIE WYRÓŻNIENIA NAUKOWE: 1904, 1909 ROK

Odkrycia państwa Curie bardzo szybko dotarły na Półwysep Apeniński i od samego początku cieszyły się wielkim szacunkiem i uznaniem, stanowiąc inspiracje do badań dla kilku pokoleń fizyków i chemików. Rok po uzyskaniu Nagrody Nobla, małżonkowie Curie zostali wyróżnieni prestiżowym Medalem „Matteucci” przyznawanym fizykom przez Włoską Narodową Akademię Nauk od 1868 r. na cześć fizyka Carlo Matteucciego. W archiwach Akademii znajduje się do dziś list Madame Curie z podziękowaniem za to zaszczytne wyróżnienie [3].

W 1905 roku wydano w języku włoskim tłumaczenie książki Piotra Curie – „Il Radio”. Monografia ta stanowiła krótkie podsumowanie badań prowadzonych we Francji w tamtym czasie (tj. od 1896 do 1903 roku) nad promieniotwórczością i była pozycją obowiązkową na wszystkich wydziałach fizyki i chemii w Italii (Rys .1).

21 marca 1909 r. Madame Curie została wybrana przez Instytut Akademii Nauk w Bolonii na Członka korespondenta Sekcji Nauk Fizycznych i Matematycznych. Jeszcze tego samego roku, Volterra zaprosił ją po raz pierwszy do Włoch na posie-

dzenie Towarzystwa Postępu Naukowego w Padwie, jednak Maria nie była w stanie przybyć w tym czasie z uwagi na inne obowiązki [3].



Rysunek 1. Okładka pierwszego włoskiego wydania książki P. Curie pt. „Il Radio” z 1905 r. (Wirtualne Muzeum Radioaktywności).

Figure 1. Cover of the first Italian edition of P. Curie's book „Il Radio” from 1905 (Virtual Museum of Radioactivity).

3. PIERWSZA PODRÓŻ DO WŁOCH: 1911 ROK

Początek roku 1911 był niezwykle trudny dla Marii Skłodowskiej-Curie. Kłopoty pojawiły się już w styczniu, kiedy to Noblistka nie zdobyła wystarczającej liczby głosów, aby wygrać wybory do Francuskiej Akademii Nauk. Było to dla niej dużym ciosem. Napięcie wynikłe z tej sytuacji dodatkowo potęgowała prasa brukowa, która o dziwo zainteresowała się tym i zaczęła pisać bardzo nieprzychylnie teksty o Marii, pokazując jednocześnie swoje konserwatywne nastawienie do roli kobiet w społeczeństwie [4]. Paradoksalnie to niepowodzenie skutkowało jeszcze większym zainteresowaniem jej osobą, również w środowisku międzynarodowym.

Jednym z dowodów na to było chociażby zaproszenie M.me Curie w kwietniu 1911 roku przez znanego włoskiego fizyka, prof. Antonio Garbasso (od

1903 roku profesora Fizyki Ogólnej i Dyrektora Instytutu Fizyki Uniwersytetu w Genewie, do wygłoszenia 24 kwietnia wykładu na temat „Odkrycia radu” («La Découverte du Radium»), w ramach cyklu konferencji o tytule „Wykłady na temat Fizyki Teoretycznej, Eksperymentalnej i Stosowanej”, które organizował w Genewie dla szerokiej publiczności. Za radą państwa Borelów, Maria decyduje się na wyjazd do Ligurii wraz córkami i przebywającą w tym czasie w jej domu bratanicą Marią (Maria Goetel-Szancenbach, z domu Skłodowska), która studiowała w Paryżu malarstwo [3].

W książce Ewy Curie [2] znajduje się następujący fragment wspominający o tym pobycie:

Słynny matematyk profesor Émil Borel i jego żona otaczają ją serdeczną opieką, z własnej inicjatywy zabierają ze sobą do Włoch, żeby poprawiła zdrowie i odpoczęła.

Początkowo zatrzymali się w Portofino, ale to miejsce było pełne „wścibskich gapiów” i Émil Borel, gdy tylko do nich dołączył kilka dni później po skończonej konferencji w Bolonii, zdecydował o przeprowadzce o cypel dalej – do Santa Margherita Ligure [3].

Jak wspomniano wcześniej, Noblistka była niezwykle zmęczona wydarzeniami z początku roku [4], dlatego też pobyt we Włoszech z najbliższymi osobami, połączony z wykładem w Genewie, był dla niej niewątpliwie dużym wytchnieniem w tak trudnym okresie. Należy tu również dodać, że od kilku miesięcy Madame Curie miała romans z Paulem Langevinem, a jego skomplikowana sytuacja rodzinna była dodatkowym powodem do zmartwień. W biografii Noblistki autorstwa Françoise Giroud znajduje się następujący fragment, który dodatkowo daje wgląd w trudną sytuację Marii w tamtym czasie [5]:

Pewnego wieczoru [Maria] będąc w towarzystwie Borelów na kongresie w Genewie poprosiła Marguerite, by odwiedziła ją w pokoju. Skulona na łóżku opowiadała pani Borel o Langevinie. Ogarnia ją lęk – mówi – że [on] się zagubi.

„A to jest geniusz!” Chwyta dłonie Marguerite i błaga: „Trzeba go ratować przed samym sobą. Jest słaby. Pani i ja jesteśmy mocne. On potrzebuje wyrozumiałości, czułych uczuć...”

Wtedy pani Borel była już pewna, że Maria jest w związku, choć to zapewne przeczuwała kilka miesięcy wcześniej.

We wspomnieniach bratanicy Marii, znajduje się dość obszerna wzmianka o pierwszej podróży do Włoch [6]:

Z nastaniem wiosny Ciotka zabrała nas wszystkie na miesiąc do Włoch, początkowo na włoską Riwierę w okolicy Genui, a po tym nad Lago Maggiore. Ażeby uniknąć ludzkiej ciekawości Maria Curie przez cały czas podróżowała incognito, pod panieńskim nazwiskiem. Raz się przecież zdarzyło, że jakaś wścibska pani zaczęła Ją podczas samotnego spaceru twierdząc, że bardzo jej przypomina słynną „Madame Curie”. W odpowiedzi na to Ciotka udawała bardzo zdziwioną, a następnie opowiadając nam o tym – serdecznie się zaśmiewała.

A jak pierwszy pobyt Noblistki został opisany i zapamiętany przez Włochów? Najważniejszych informacji dostarcza prywatny dziennik Garbasso i Volterry, oraz notatki prasowe, które ukazały się 24 i 25 kwietnia 1911 r. w dwóch liguryjskich dziennikach: „Il Lavoro” i „Il Secolo XIX”. Dopelnieniem „dokumentacji” są cztery fotografie, które znajdują się w Archiwach Uniwersytetu we Florencji i są po raz pierwszy publikowane w ramach niniejszego artykułu w polskim czasopiśmiennictwie.

Zorganizowanie konferencji w Genui, jak i oczekiwanie na nią było niezwykle trudne dla samego organizatora, chociaż kilka dni wcześniej Noblistka potwierdziła swoją obecność. W prywatnej korespondencji z 14 kwietnia 1911 roku, tak Garbasso pisał do Volterry [3]:

Pani Curie jest przez cały czas niepewna i waha się jak akcje na giełdzie; na razie wydaje się, że przyjedzie, ale nie mogę być spokojnym.

Jak wcześniej wspomiano, z Sorbony zaproszono również na wykłady w Genui matematyka Émila Borela, wielkiego zwolennika Marii w walce o Akademię, a prywatnie jej przyjaciela [4]. Nie przybyli jednak razem, gdyż Borel (wraz z Volterrą) uczestniczył w 4. Międzynarodowej Konferencji Filozoficznej zorganizowanej w Bolonii od 5 do 11 kwietnia, podczas której była również sesja nt. „Logiki i teorii nauki”. Po skończonej konferencji i krótkim odpoczynku, Borel udał się zgodnie z planem na konferencję w Ligurii.

Wykład Marii w Genui był jej drugim przemówieniem „zagranicznym”. Do tej pory była jedynie na Kongresie Radiologii i Elektryczności w Brukseli między 13 a 15 września 1910 roku, na którym na jej wniosek ustalono jednostkę promieniotwórczości nazwaną na cześć Piotra Curie – *curie* (Ci). Fakt ten został także oficjalnie zakomunikowany w lokalnej kronice „Il Lavoro” z 24 kwietnia 1911 roku (Rys. 2).



Rysunek 2. Fragment z kroniki Genui w „Il Lavoro” z 24.04.1911 r. anonsujący wykład Marii Skłodowskiej-Curie.

Figure 2. Excerpt from the Genoa chronicle in „Il Lavoro” from April 24, 1911, mentioning Maria Skłodowska-Curie’s lecture.

Na Konferencję Marię i państwa Borelów zabierał nieoznakowany samochód, aby nie wzbudzać żadnego zainteresowania wśród gości hotelu, w którym się zatrzy-

Konferencja M.me Curie

Tego wieczoru o godzinie 21 w Auli Magna Królewskiego Uniwersytetu będzie miała miejsce konferencja pani Curie na temat „Odkrycia Radu”.

Główne włoskie gazety zwróciły uwagę opinii publicznej na to wydarzenie o wyjątkowej wadze, więc bardzo ożywione są pytania o bilety wstępu.

Pani Curie nie odbyła nigdy do tej pory konferencji poza Paryżem; tylko rok wcześniej przemawiała publicznie w Brukseli, z okazji Kongresu Radiologicznego.

Dzięki pracy nielicznych chętnych nasze miasto stanie się zatem teatrem wyjątkowego święta nauki.

Komitet organizacyjny uprasza publiczność o terminowe przybycie.

Wejściówki w kwocie pięciu lir można nabyć na Uniwersytecie (Instytut Fizyki) i w Księgarni Chiesa; będzie możliwość również ich zakupu wieczorem przy wejściu do auli, w zależności od wolnych miejsc.

mali – jak pisze we wspomnieniach pani Borel [3]. W lokalnych dziennikach z 25 kwietnia 1911 roku, podano również szereg informacji na temat wystąpienia Noblistki (Rys. 3).



Rysunek 3. Fragment z kroniki Genui w „Il Lavoro” z dn. 25.04.1911 r. mówiący o wykładzie Marii Skłodowskiej-Curie.

Figure 3. Excerpt from the Genoa chronicle in „Il Lavoro” from April 25, 1911, mentioning Maria Skłodowska-Curie’s lecture.

Konferencja Curie

Na Uniwersytecie pani Curie wczoraj wieczorem miała konferencję na temat „Odkrycia Radu”. Aula była przepelniona publicznością. Znakomita pani, została powitana na wstępie długimi brawami, z wielkim zainteresowaniem słuchano jej podczas przygotowanego wykładu na temat, który wybrała.

Eksperymenty naukowe pani Curie zilustrowały temat uczestnikom konferencji, wspomagana była przez wielmożnego prof. Garbasso.

Kiedy przestała mówić pojawił się długi aplauz wszystkich obecnych.

Z „Il Secolo XIX” dowiadujemy się, że M.me Curie była oczekiwana z dużym zniecierpliwieniem i ogromnym zainteresowaniem przez wszystkich tych, którzy ją podziwiali. Każdy chciał usłyszeć jej wykład zatytułowany „Odkrycie radu”. Było to wydarzenie o niezwykłym znaczeniu, spodziewano się wielu chętnych do wysłuchania wykładu, stąd też kilka dni wcześniej podjęto decyzję o sprzedaży wejściówek w cenie 5 lir (w dniu wykładu wszystkie miejscówki były już wyprzedane). Wykład rozpoczął się 24 kwietnia w Auli Magna Instytutu Fizyki Uniwersytetu w Genui punktualnie o godzinie 21:00. Prasa miejska podkreślała, że „jak się można było spodziewać” Noblistka wzbudziła ogromne zainteresowanie. Akcentowano, że takiego wydarzenia „nigdy dotąd nie widziano w mieście”. Dziennikarz również nadmienił, że „niektórzy z przybyłych gości byli bardziej zaciekawieni oglądaniem wykładowczyni niż słuchaniem wykładu.” Na uroczyste wydarzenie przybyła publiczność składająca się z „najjaśniejszych umysłów Genui”, by wysłuchać tej „genialnej kobiety”. Madame Curie została przywitana wcześniej przez najwyższych przedstawicieli miasta, zwrócono uwagę również, że podczas konferencji towarzyszyły jej również córki i bratanica. Dalej, jak relacjonuje kroni-

karz „Il Secolo XIX” – gdy tylko przekroczyła próg auli wypełnionej po brzegi, ujawniła się publiczności „jako istota o szczególnym uroku: była ubrana na czarno, miała bladą twarz, poruszała się energicznie, choć miała posturę niemal ascetyczną.” Publiczność od pierwszych chwil przyjęła ją z podziwem i przywitała gromkimi oklaskami, a ona w tym czasie przygotowywała się spokojnie do przemówienia i eksperymentów na katedrze. Konferencja trwała dwie godziny, podczas których prof. Skłodowska-Curie z udziałem prof. Garbasso, wykonała kilka doświadczeń, mając do dyspozycji różne przyrządy fizyczne i kilka urządzeń elektrycznych (w kronice brak jest dokładnych informacji jakie były to doświadczenia). Mówiła (po francusku) długo o odkrytych przez nią pierwiastkach promieniotwórczych – wszyscy słuchali jej w oniemieniu i mistycznej ciszy, doceniając przy tym jej ogromną mądrość i skromność. Przemawiała głosem jasnym i spokojnym; jak pisze dalej dziennikarz – emanowała z niej pewna tajemniczość i jednocześnie ogromna siła, a następnie reasumuje, że – „była jak boska istota wiedzy”. I dalej odnotowuje – „ci, którzy mieli szczęście uczestniczyć w tym wykładzie, zachowali na zawsze niezatarte wspomnienie z tego wyjątkowego wieczoru będąc pod wrażeniem tej niezwykłej kobiety” [3,7]. Na Rysunku 4 i 5 są cztery zdjęcia z Konferencji na których widać Marię z córkami lub/i Garbasso.

Kolejną ciekawostką związaną z tym wykładem jest to, że pomoce do eksperymentów, tj. związki radu i przyrządy pomiarowe, zostały wysłane z Paryża do Genui specjalnym ekspresowym kurierem.

Jak donosiła dzień po prezentacji lokalna prasa – sukces był oszałamiający, co podkreśla również poniższy fragment listu, który Garbasso napisał do Voltery [3]:

Mówiła przez dwie godziny, z dużym spokojem, opanowaniem i harmonią; trochę chłodno, ale jasno i prosto. Wykonała piękne eksperymenty, przy pomocy naprawdę wyjątkowych substancji. Miała rad o wartości 40 000 lir^{}), a rzeczy [związki radu], które widzieliśmy gdzie indziej nieostro, stawały się tutaj nawet błyszczące!*

**) co odpowiadało wartości dzisiejszych ok. 190 000 €, czyli ok. 870 000 zł.*



Rysunek 4. Maria Skłodowska-Curie na Konferencji w Genui w 1911 r. wraz z córkami; Archiwum Uniwersytetu we Florencji.

Figure 4. Maria Skłodowska-Curie at the Conference in Genoa in 1911 with her daughters; Archives of the University of Florence.

Po konferencji Maria z córkami, bratanicą i Borelami wyjechała odpoczywać nad jezioro Lago Maggiore w Alpach [6].

Kolejną okazją do międzynarodowego wystąpienia dla Marii Skłodowskiej-Curie była konferencja na temat „Teorii promieniowania i kwantowania”, która odbyła się w Brukseli między 30 października a 3 listopada tego samego roku i obecnie jest zapamiętana jako „Pierwszy Kongres Solvaya z Fizyki”. Wtedy też wybuchła w Paryżu afera Langevin–Curie. Warty odnotowania jest fakt, iż Kongresy te wciąż się odbywają. Drugim Polakiem uczestniczącym w nim (25. Kongres Solvaya z Chemii w 2019 r. pt. „Modelowanie obliczeniowe: od chemii do materiałów do biologii”) był prof. Bartosz Grzybowski z Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie [8].

W dniu swoich urodzin, 7 listopada 1911 r., Maria dostaje telegram ze Sztokholmu z informacją o drugiej Nagrodzie Nobla.



Rysunek 5. Maria Skłodowska-Curie na Konferencji w Genui w 1911 r. wraz z córkami i organizatorem – prof. Antonio Garbasso; Archiwum Uniwersytetu we Florencji.

Figure 5. Maria Skłodowska-Curie at the Conference in Genoa in 1911 with her daughters and the organizer, Prof. Antonio Garbasso; Archives of the University of Florence.

4. DRUGA PODRÓŻ DO WŁOCH: 1918 ROK

Siedem lat później, pod koniec I wojny światowej, M.me Skłodowska-Curie decyduje się przyjechać do Italii i skorzystać z wielokrotnie ponawianego zaproszenia swojego „starego” przyjaciela prof. Volterry, ówczesnie już szefa Biura Wynalazków w Rzymie (przyszłej Włoskiej Narodowej Rady Badań Naukowych, CNR), odpowiedzialnego z ramienia rządu za rozwój polityki naukowej kraju. Z listu Volterry do żony z 13 lutego 1918 r. dowiadujemy się, że badacz celowo pojechał do Paryża, aby ustalić szczegóły misji badawczej M. Curie, gdy tylko sytuacja wojenna na nią pozwoli [3]:

Dziś miałem długą rozmowę z panią Curie, która jest niezwykłą kobietą przez wielkość swojego umysłu. Zazwyczaj nie chce nikogo widzieć, ale dziś mogłem dużo z nią rozmawiać o kwestiach naukowych.

Podróż w 1918 r. jest praktycznie zapomnianym epizodem z życia Noblistki, pominiętym przez wiele jej biografii, choć wiemy o niej dużo dzięki prof. Camillo Porlezzy, który w 1938 r. opisał całą misję na łamach lokalnej tokańskiej gazety „Terme e Riviere”, a rok później wydał ten artykuł w postaci skryptu [9] (Rys. 6). Porlezza został sprowokowany „zbyt krótkim” opisem wizyty Noblistki we Włoszech, który był umieszczony w książce Ewy Curie [2]. „To nie do końca tak było” – jak napisał we wstępie do skryptu.

Pod koniec I wojny światowej (przełom 1917/1918) w Instytucie Radowym w Paryżu powoli zaczęło brakować radu. Dlatego Maria postanawia jak zawsze wziąć sprawy w swoje ręce i decyduje się skorzystać z zaproszenia Volterry, najszybciej jak to będzie możliwe. Głównym jej celem było znalezienie nowych źródeł pierwiastków promieniotwórczych, które można byłoby bez przeszkód przetransportować do Francji. Jak wynika z korespondencji pomiędzy badaczami, wstępna decyzja była już podjęta na początku 1918 r.



Rysunek 6. Okładka skryptu prof. Camillo Porlezza z 1939 r. pt. „La missione della Signora Curie in Italia nel 1918” (Misja Pani Curie we Włoszech w 1918); ze zbiorów M. Góreckiego.

Figure 6. Cover of the booklet by Prof. Camillo Porlezza from 1939 entitled „La missione della Signora Curie in Italia nel 1918” (The Mission of Madame Curie in Italy in 1918); from the collection of M. Górecki.

Noblistka „swój” gram radu przeznaczyła na potrzeby Francji (1915 r.) do uzyskiwania z niego radioaktywnego gazu – radonu (dokładniej izotopu radonu-222), samorzutnego produktu jego rozpadu, zwanego ówczesznie „emanacją”. Co tydzień, jak pisze Ewa Curie w *Biografii Uczzonej* [2], Maria „zbierała” gaz, który powstaje samorzutnie z próbki radu (w praktyce był to roztwór chlorku radu w szczelnie zamkniętym naczyniu), zamyka go następnie w szklanych tubach i rozsyła do ośrodków sanitarnych na linii frontu, do leczenia trudno gojących się ran, blizn i innych powierzchownych uszkodzeń skóry rannych żołnierzy. Była to poważna operacja logistyczna, gdyż czas połowicznego rozpadu radonu to niespełna 4 dni [10].

We Włoszech już na początku XX w. zaczęto intensywnie prowadzić badania nad naturalnymi substancjami radioaktywnymi w różnych zakątkach kraju. Stąd też, oficjalnym celem podróży – misji badawczej – było potwierdzenie dotychczasowych odkryć włoskich naukowców, przeprowadzenie pomiarów wybra-

nych wód źródłanych (radonowych) w głównych krajowych uzdrowiskach zidentyfikowanych uprzednio oraz znalezienie nowych źródeł pierwiastków radioaktywnych i określenie sposobu ich wydobycia [10]. Należy podkreślić, że był to poważny problem inżynierski, gdyż w 1 tonie blendy uranowej, w zależności od pochodzenia, jest jedynie ok. 1,4 grama radu (oraz ok. 0,1 miligrama polonu). Pobocznym wątkiem misji było również poszukiwanie źródeł helu, którego wydobyciem był żywo zainteresowany rząd włoski, z uwagi na potencjalne korzyści militarne [10], wynikające z zastąpienia używanego wodoru w sterowcach typu Zeppelin.

Włoskimi pionierami badań nad promieniotwórczością byli chemicy pracujący na Uniwersytecie w Pizie, gdzie była katedra prof. Raffaello Nasiniego – znanego również za granicą badacza zjawiska promieniotwórczości oraz ekshalacji borowych. Współpracował on bezpośrednio ze swoim młodym asystentem Camillo Porlezzą, który kilka lat później został również profesorem [10].

Gdy w połowie lipca 1918 r. załamuje się na froncie ofensywa niemiecka, Maria czym prędzej decyduje się przybyć do Italii i skorzystać z zaproszenia Volterry [11]. Po wielogodzinnej podróży z Paryża, nocnym pociągiem i pokonaniu ponad 1300 km, przybywa do Pizy 30 lipca 1918 r. o godz. 3:30 nad ranem. Na dworcu kolejowym czekał na nią jedynie Porlezza [9]. Tak rozpoczyna się włoska podróż Noblistki, która trwała 3 tygodnie i przebiegała praktycznie *incognito* z uwagi na trwającą wojnę. Maria Skłodowska-Curie stanęła w obliczu napiętego i wymagającego harmonogramu podróży, uprzednio zaplanowanego przez Włochów i skonsultowanego z nią. Podczas misji odwiedza 10 lokalizacji zidentyfikowanych uprzednio jako miejsca, w których występuje naturalne promieniowanie [11]. Po przybyciu od razu chciała przystąpić do pracy – pragnęła zobaczyć elektroskopy, które były do dyspozycji w Instytucie Chemii Ogólnej Uniwersytetu w Pizie (via Santa Maria 26, Domus Galilaeana), a następnie przetestować ich działanie na próbkach wody źródlanej. Obecnie znajduje się tam archiwum, w którym są przechowywane notatki Enrico Fermiego do czasu emigracji (1938 r.). Podczas całej misji, na każdym kroku towarzyszy jej Porlezza, zaś inni badacze – Nasini, Volterra,

Scarpa dołączali tylko na określonych odcinkach tej długiej i wyczerpującej podróży w środku lata.

W swoich wspomnieniach Porlezza opisywał Noblistkę jako kobietę: „postury ascetycznej, kruchą z wyglądu, skromnie ubraną, energiczną i nieugiętą w realizacji swojego dzieła.” Wspomnił również, że choć „była zmęczona to miała naturalny wdzięk” [9].

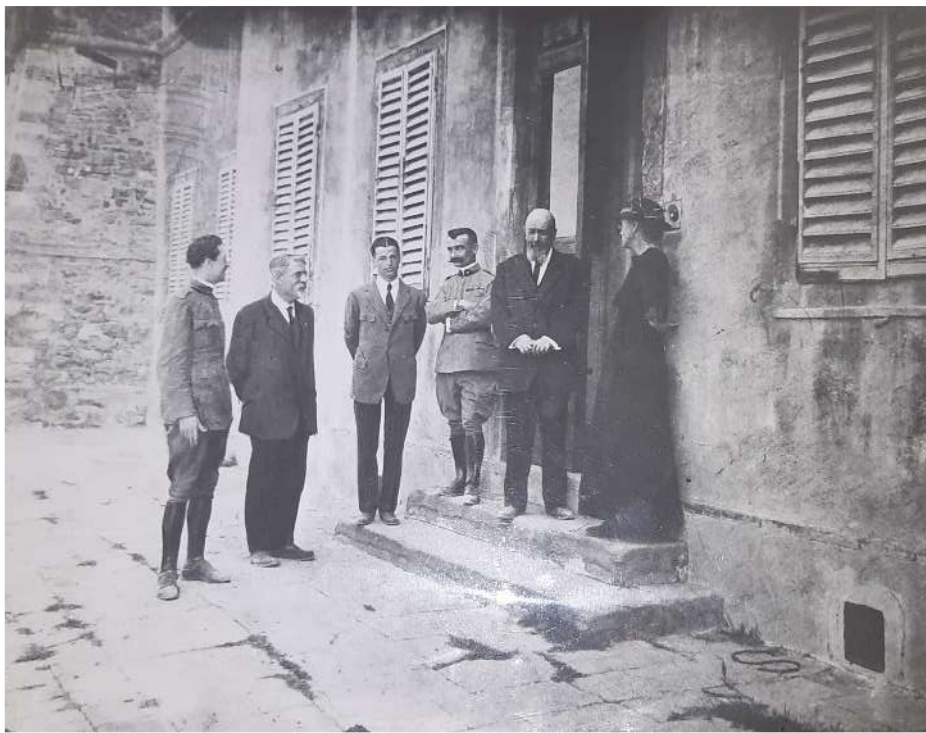
Podczas pobytu w Pizie, Maria wysłała córce Ewie pocztówkę z widokiem miasta. W liście datowanym na początek sierpnia, tak Ewa odpowiada [12]:

Przed chwilą dostałam Twoją kartkę z Pizy, wydała mi się ona ładnym miastem na podstawie widoku, który mi przesłałaś.

A na koniec listu dodaje:

Kochana Mé, napisz mi i powiedz, czy Twoje oczy są zadowolone z pięknego kraju, który z pewnością widzą!

Wśród toskańskich przystanków Madame Curie odwiedziła oprócz miasta Galileusza, San Giuliano Terme (31 lipca), Montecatini Terme (1 sierpnia) i Larderello (2 sierpnia) – gdzie obecnie znajduje się Muzeum Geotermii (Rys. 7) zarządzane przez firmę *Enel Green Power*, największego włoskiego dostawcę energii elektrycznej. Przeprowadziła tam pomiary, których wyniki są odnotowane w książce Nasiniego pt. „I soffioni e i lagoni della Toscana” [13]. Na Rys. 8 znajduje się fragment tej książki wraz z tłumaczeniem.



Rysunek 7. Zdjęcie wykonane przez wejściem do Laboratorium w Larderello, gdzie obecnie znajduje się Muzeum Geotermii; od prawej M.me Curie, Nasini, ostatni od lewej Porlezza; ze zbiorów M. Góreckiego.

Figure 7. Photograph taken in front of the Laboratory in Larderello, where the Geothermal Museum is currently located; from the right, M.me Curie, Nasini, and on the far left, Porlezza; from the collection of M. Górecki.

Misura eseguite da C. Porlezza alla presenza della sig.ra Curie e del prof. Nasini.
Larderello, agosto 1918.

Gas di scappamento della Centrale. — E' risultata una dispersione di 200 volt-ora-litro, corrispondenti, con l'apparecchio da noi impiegato, ad

8×10^{10} mm.³ di emanazione di radio per litro
cioè a 13×10^{-7} millicurie di emanazione di radio per litro

Calcolando una portata oraria in gas di 2500 m³ pari a 2.500.000 litri, si trova una portata in emanazione di:

$1,95 \times 10^{-5}$ mm.³ per ora
cioè di 3,25 millicurie per ora
cioè ancora 78 millicurie nelle 24 ore

Pomiary wykonane przez C. Porlezzę w obecności pani Curie i prof. Nasiniego.

Larderello, sierpień 1918

Gaz z wychwytu *Centralnego* – daje odpowiednio dyspersję 200 volt–godzina–litr, z użyciem aparatu używanego przez nas, to jest

8×10^{10} mm³ emanacji radu na litr
to jest 13×10^{-7} millicurie emanacji radu na litr.

Licząc w skali godzinnej w gazie o objętości 2500 m³ pary, to jest w 2 500 000 litrów, znajduje się porcja emanacji:

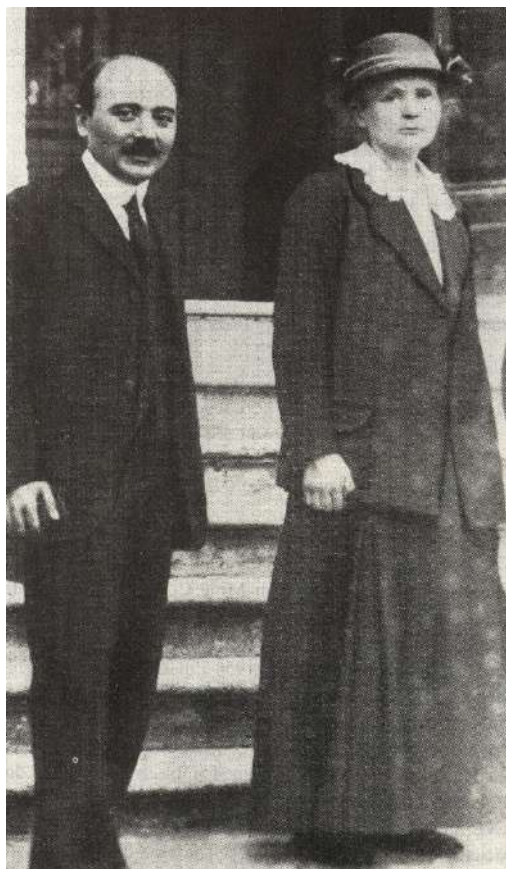
$1,95 \times 10^{-3}$ mm³ na godzinę
to jest 3,25 millicurie na godzinę
co odpowiada 78 millicurie w 24 godzinach.

Rysunek 8. Fragment książki R. Nasiniego pt. „I soffioni e i lagoni della Toscana” [13], gdzie znajdują się wyniki wykonanych pomiarów 2. sierpnia 1918 r.; ze zbiorów M. Góreckiego. Figure 8. Excerpt from R. Nasini's book titled „I soffioni e i lagoni della Toscana” [13], which contains the results of measurements conducted on August 2, 1918; from the collection of M. Górecki.

Następnie podróż badawcza kieruje się na południe półwyspu, z krótkim przystankiem w Rzymie, gdzie do ekipy dołącza Volterra. W Neapolu ekspedycja zyskuje kolejnego członka, prof. Oscara Scarpę - fizykochemika pracującego w Scuola Superiore Politecnica. Dalej wszyscy udają się na pokładzie torpedowca marynarki wojennej na położoną ok. 45 km Wyspę Ischia, znaną już w starożytności z pozytywnego „oddziaływania” na zdrowie. Scarpa zajmował się badaniami promieniowania na terenie wyspy, stąd cały plan tej części pobytu był szczegółowo przez niego ułożony i uzgodniony wcześniej z pozostałymi uczestnikami wyprawy. 7 sierpnia M.me Skłodowska-Curie badała promieniowanie wód radonowych w Lacco Ameno, zwracając uwagę również na podwyższone stężenie radonu w powietrzu w różnych zakątkach wyspy. Następnie, ekipa odwiedza pobliską wyspę

Capri w celu pobrania kolejnych próbek wody, które potem były analizowane przez Porlezę w Pizie.

Po kilku dniach ekipa naukowców kieruje się na północ kraju. Zatrzymują się w Rzymie, gdzie Noblistka poznaje prof. Orso Mario Corbino - znanego fizyka i polityka, przyjaciela Volterry pracującego zarówno w Biurze Wynalazków, jak i pełniącego funkcję dyrektora w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Rzymskiego (Rys. 9).



Rysunek 9. Madame Curie z prof. Orso Mario Corbino podczas pobytu w Rzymie [11].

Figure 9. Madame Curie with Prof. Orso Mario Corbino during her stay in Rome [11].

Potem badacze udają się pociągiem przez Florencję i Bolonię do Padwy, gdzie docierają 13 sierpnia. Tam Noblistka odwiedza szpital polowy, którego

funkcjonowanie oceniła pozytywnie i była zadowolona, że Włosi wykorzystali jej pomysł oraz stworzyli mobilne samochody do wykonywania prześwietleń rannych na froncie żołnierzy [10,11]. W okolicach Padwy są trzy bardzo znane źródła termalne, które również odwiedzili badacze: Abano, Battaglia i Montegrotto, w celu weryfikacji poziomu radioaktywności radonowych wód źródłanych.

Następnie ekipa, po jednodniowym przystanku w Wenecji, udaje się w kierunku Piemontu, z krótkim przystankiem w Turynie. 12 sierpnia Irena wiedząc, że Maria będzie przejeżdżać przez Turyn (14 sierpnia), wysłała z l'Arcouest do niej list, w którym informuje o bieżącej sytuacji wojennej we Francji [12]:

Kochana Mé

Jesteśmy zachwycone, widząc, że przystępuje się do ofensywy, i jesteśmy pełne nadziei. Wreszcie przyszła kolej na zaskoczenie Niemców. Wierzę, moja kochana, że w końcu nadchodzi ta chwila, na którą ciągle czekałyśmy; chwila, w której po przejściu przez punkt krytyczny podniesiemy się. Wierzę, że ten punkt krytyczny był w momencie ofensywy niemieckiej na Anglików. Od tego czasu najpierw wzmógł się nasz opór, aż w końcu przejęliśmy inicjatywę. Być może po tym wszystkim nie potrwa to już długo.

Całuję Cię. Irena

15 sierpnia ekipa przybywa do Piemontu. W małej górskiej wsi – Lurizia, gdzie kilka lat wcześniej zidentyfikowano „cudowną wodę” ze źródła Świętej Barbary położonego na szczycie Monte Pigna (1768 m n.p.m.). Legenda głosi, iż około 1900 roku górnik w jednej z jaskiń uderzając kilofem w skalistą ścianę, spostrzegł po kilku dniach, że tryskająca woda utworzyła „oczko”. Korzystający z niej robotnicy, szybko zauważyli, że jest ona nie tylko doskonała do picia, lecz również powoduje, że skaleczenia, otarcia i rany zaczynają się goić niezwykle szybko. Jej sława szybko się rozniosła po okolicy, przyciągając wpieryw zaintrygowanych mieszkańców, jak i później naukowców.

Podczas pomiarów w kamieniołomach Lurizii dołączył do ekipy Volterra. 16 sierpnia Maria wypowiada słynne słowa „dużo radu” oraz pobiera próbkę autunitu (minerału uranu), aby określić w Paryżu zawartość obecnego w niej radu [11]; uzys-

kała wynik: $1,3 \times 10^{-7}$ g Ra w 1 g autunitu [14]. Warto podkreślić, że podczas pobytu włoscy badacze byli zdumieni jej świetną znajomością geologii.

Następnie, grupa udaje się w kierunku Savony i San Remo, gdzie dojeżdżają 17 sierpnia. Dzień później odbywa się tam oficjalne zebranie podsumowujące misję we Włoszech, w którym uczestniczył oprócz Volterry, również Nazini. 19 sierpnia Noblistka wyruszyła w podróż powrotną ze stacji kolejowej w Ventimiglii. W drodze na stację towarzyszył jej Porlezza, Nazini i Volterra, których zaprosiła do swojego laboratorium w Paryżu. Tuż przed odjazdem wręczyła Porlezzy odręczny raport z misji, który zaczęła pisać kilka dni wcześniej. Jego skany znajdują się w [9].

Podczas podróży Maria nie lubiła, gdy ją fotografowano oraz jak napisał Porlezza [9]:

[...] zawsze była bardzo ostrożna w swoich wypowiedziach, o które ją proszono, obawiając się, że mogą one zostać wykorzystane do celów reklamowych w obliczu rosnącej komercjalizacji substancji radioaktywnych.

Noblistka nie była również zainteresowana zwiedzaniem atrakcji turystycznych. Ostatecznie dała się z pewnym trudem namówić, jak stwierdził Porlezza – „z powodu dobrego wychowania”, na odstąpienie od szczegółowo wypełnionego planu podróży i zobaczenie Lazuruwej Groty na Wyspie Capri, jak i Wenecji. Należy jednak podkreślić, iż Maria wielokrotnie „mówiła, że przyjechała w celach zawodowych, a zwiedzanie chciała zostawić na ewentualną następną podróż turystyczną”, co konfundowało jej włoskich kompanów [9].

3.1. WPLYW NA POLITYKĘ NAUKOWĄ KRAJU: POWSTANIE GRUPY ENRICO FERMIEGO

We wrześniu oficjalny raport z misji badawczej Noblistka wysłała do Volterry wraz z listem, w którym podziękowała za okazaną gościnność. W raporcie M.me Curie wskazała obiecujący potencjał dwóch miejsc w kierunku pozyskiwania radonu, tj. fumaroli w Lardarello i źródła rzymskiego w Lacco Ameno na wyspie Ischia [9].

Za dwa miesiące (w II połowie października 1918 r.) Porlezza, Volterra i Nasini postanowili skorzystać z zaproszenia i przybyli do Paryża. Podczas pobytu odwiedzili Instytut Radowy i fabryki produkujące preparaty radioaktywne (był to okres tzw. „gorączki radowej”) [15]. Warto podkreślić, iż w tym czasie Noblistka wydała kolację na którą zaprosiła przybyłych gości – o czym pisze również Volterra w liście do żony [3]:

Zamierzamy zjeść posiłek z Nasinimi i Porlezzą w domu pani Curie, gdzie spotkamy się z Borelem, Perrinem i innymi matematykami.

Rok później Noblistka wysłała list do Porlezzy, obecnie przechowywany na Wydziale Chemii i Chemii Przemysłowej Uniwersytetu w Pizie, dołączając próbkę wzorca: chlorku baru domieszkowanego chlorkiem radu ($BaCl_2+RaCl_2$) do standaryzacji pomiarów radioaktywności w wodach źródłanych [9,11].

Wyprawa M.me Curie przyczyniła się w sposób decydujący do powstania Włoskiej Krajowej Komisji ds. Substancji Radioaktywnych, utworzonej w 1919 roku dzięki licznym zabiegom politycznym Voltery. W 1926 r. komisja ta i starania Orso Mario Corbino miały decydujący wpływ na powstanie pierwszej włoskiej Katedry Fizyki Teoretycznej na Uniwersytecie Rzymskim prowadzonej przez Enrico Fermiego (Nobel z fizyki w 1938 r.) [9,11,13]. Grupa była nazywana „Ragazzi di via Panisperna” (tł. „Chłopcy z ulicy Panisperna”) z uwagi na młody wiek badaczy (w roku powstania Fermi miał 25 lat) i była dużym ewenementem we włoskim środowisku fizyków, które słynęło ze swojej dużej konserwatywności i hermetyczności. Warto dodać jako ciekawostkę, że siedemnastoletni wówczas Fermi przybył z Rzymu na studia w Pizie również jesienią 1918 r. [16].

Były dwie próby wydobywania rudy radonośnej w Lurizii – pierwsza na początku lat 20., a druga w latach 30. XX w. Ostatecznie nie zdecydowano się na jej wydobywanie z uwagi na niekorzystne usytuowanie w górskim masywie. W 1940 roku w bliskiej okolicy „cudownego” źródła wybudowane zostały termy, które funkcjonują do dziś dnia. W latach 50. XX w. zaczęto rozlewać w Lurizii wodę radonową w pierwszej włoskiej fabryce butelkowania przemysłowego [14]. Woda ta była ówczynie

reklamowana jako „najbardziej radioaktywna woda na świecie” lub jako „woda ze źródeł radioaktywnych” (Rys. 10), co oznacza, że „gorączka radowa” nie ominęła również Włoch.



Rysunek 10. Reklamy wody Lurizia, opisywanej jako najbardziej radioaktywnej wody na świecie; ze zbiorów Wirtualnego Muzeum Radioaktywności.

Figure 10. Advertisements for Lurisia water, described as the most radioactive water in the world; from the collection of the Virtual Museum of Radioactivity.

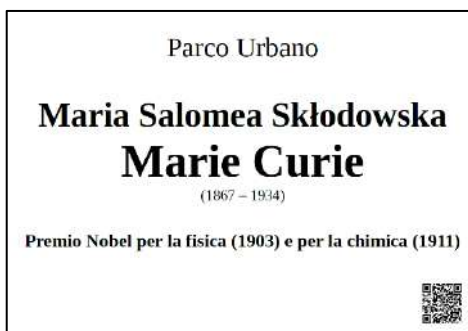
3.2. ZACHOWANE ŚLADY PO PODRÓŻY OBECNIE

Pierwsze ślady tej pamiętnej podróży można znaleźć w Toskanii, na Uniwersytecie w Pizie, gdzie przechowywany jest list Noblistki do Porlezzy z 1919 roku. W Montecatini Terme (Termy Tettuccio) znajduje się marmurowa tablica upamiętniająca wizytę, ufundowana przez Stację Naukową PAN w Rzymie i gminę z okazji stulecia urodzin Noblistki (1967 rok) [11]. Na głównym deptaku miasta prowadzącym do term znajduje się druga, brązowa tablica, a przy stadionie miejskim w 2016 roku otwarto ogród poświęcony Noblistce (Rys. 11).



Rysunek 11. Lewo: Zdjęcie z uroczystego odsłonięcia marmurowej tablicy dedykowanej Marii Skłodowskiej-Curie [11] wraz z treścią. Prawo: Tablica z nazwą ogrodu dedykowanego Noblistce w Montecatini w okolicach stadionu miejskiego wraz z tablicą wykonaną z brązu na głównym deptaku miasta; ze zbiorów M. Góreckiego. Figure 11. Left: Photograph from the ceremonial unveiling of the marble plaque dedicated to Maria Skłodowska-Curie with its text [11], along with the content of this plaque. Right: Plaque with the name of the garden dedicated to the Nobel laureate in Montecatini near the city stadium, along with a bronze plaque on the main promenade of the city; from the collection of M. Górecki.

7 marca 2024 r. w gminie San Giuliano Terme (San Martino a Ulmiano) otwarto park miejski imienia Noblistki. Park znajduje się naprzeciw szkoły podstawowej, na końcu ulicy Piotra Curie (Rys. 12). W jego centralnej części umieszczono dużą instalację przedstawiającą model atomu. Jak podkreślili urzędnicy podczas uroczystej ceremonii otwarcia: „powstanie parku było zainspirowane filmem dokumentalnym przygotowanym przez Polską Akademię Nauk i Uniwersytet w Pizie”.



Rysunek 12. Park miejski im. Marii Skłodowskiej-Curie w San Martino w Ulmiano (gmina San Giuliano Terme) zainaugurowany 7.03.2024 r.; materiały z archiwum prywatnego prof. G. Angelici.

Figure 12. Maria Skłodowska-Curie Urban Park in San Martino in Ulmiano (municipality of San Giuliano Terme) was inaugurated on March 7, 2024; materials from the private archive of Prof. G. Angelici.

Na wyspie Ischia znajduje się kolejna tablica pamiątkowa, która została wmurowana z inicjatywy Porlezzy w 1958 roku. W Lurizii od 1940 r. jest grotta imienia Marii Curie, przed wejściem do której wykuto kilka zdań (Rys. 13). Dodatkowo, na ulicy Marii Curie na jednym z domów, jest mural przedstawiający Noblistkę z krótkim opisem, którego treść podano i przetłumaczono na Rys. 14.



16 SIERPNIA 1918 – MARIA CURIE W GORĄCZKOWYM POSZUKIWANIU ZŁOŻ URANU – ODWIEDZAŁA TE DOLINY I TUTAJ ZATRZYMUJĄC SIĘ, BADAŁA MINERAŁY I WODY O WYSOKIM STOPNIU RADIOAKTYWNOŚCI

GORLIWY PREKURSOR – I ŚWIADOMY UCZESTNIK KORZYŚCI ODKRYCIA NIEŚMIERTELNEJ BADACZKI DAVID GARBARINO WYWIERCIL TUNELE – BY UJAĆ TE WODY I DLA DOBRA PUBLICZNEGO DOSTARCZYŁ JE TUTAJ.

1 LIPCA 1940

Rysunek 13. Wejście do grotty im. Marii Curie w Lurizia. (FB, Termy Lurizia).

Figure 13. Entrance to the Maria Curie's cave in Lurizia. (FB, Termy Lurizia).



Rysunek 14. Opis przy muralu M.me Curie w Lurizia (domena publiczna).
Figure 14. Description at the mural of Madame Curie in Lurizia (open source).

3.3. FILM DOKUMENTALNY „MARIA SKŁODOWSKA-CURIE WE WŁOSZECH W POSZUKIWANIU RADU”

W 2023 r. dzięki wspólnej inicjatywie Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie (dr hab. Marcin Górecki, prof. IChO PAN), Komitetu Chemii PAN, Stacji Naukowej PAN w Rzymie (Agnieszka Stefaniak-Hrycko), Wydziału Chemii i Chemii Przemysłowej Uniwersytetu w Pizie (prof. Lorenzo Di Bari, prof. Valentina Domenici i prof. Gaetano Angelici) oraz Muzeum Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (Miłka Skalska) powstał 25 minutowy film dokumentalny pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu” w reżyserii Pawła Cichońskiego, który opisuje szczegółowo pobyt Noblistki w 1918 r. W przeciwieństwie do innych dokumentów, ten opowiada szczegółowo jedynie o tym „ukrytym” fragmencie biografii. Materiał zarysowuje również społeczne aspekty podróży, które zasadniczo wpłynęły na rozwój dalszych badań nad promieniotwórczością w Italii, jak i miały wpływ na lokalne społeczności, które odwiedziła Noblistka (Rys. 15 i 16). W polsko-włoskim obrazie zostały przedstawione unikalne materiały źródłowe, które dotychczas nie były nigdzie publikowane. Dzięki zastosowaniu konwencji „filmu w filmie” pokazano także główne miejsca związane ze Skłodowską-Curie w Warszawie, jak również opowiedziano o historii samego odkrycia zjawiska promieniotwórczości.



Rysunek 15. Kadr z filmu dokumentalnego pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu” dostępny w serwisie YouTube (od lewej: dr hab. M. Górecki, prof. G. Angelici, prof. L. Di Bari, A. Stefaniak-Hrycko).

Figure 15. Shot from the documentary film titled „Maria Skłodowska-Curie in Italy in Search of Radium” available on YouTube (from left: Dr. hab. M. Górecki, Prof. G. Angelici, Prof. L. Di Bari, A. Stefaniak-Hrycko).

Film ten powstał w tożsamej - włoskiej i angielskiej wersji językowej i jest dostępny nieodpłatnie na oficjalnym kanale YouTube Polskiej Akademii Nauk (@PolskaAkademiaNauk). Link do wersji polskiej: <https://www.youtube.com/watch?v=t6bzldgvzhY>

Premiera w Polsce odbyła się w 2023 r. w dniu urodzin Noblistki (7.11.) w sali Jej imienia Pałacu Staszica. We Włoszech zaś oficjalne pokazy miały miejsce na początku 2024 r. i były zorganizowane zarówno w Ambasadzie RP w Rzymie, jak i na Uniwersytecie w Pizie. Ponadto dokument został zaprezentowany w siedzibie regionu Toskanii we Florencji oraz był wyświetlany podczas dorocznej konferencji i zgromadzenia ogólnego MCAA 2024 (Marie Curie Alumni Association) w Mediolanie. W czerwcu zaś został zaprezentowany na festiwalu „STORIE - archeologia e narrazioni” na Ischia.



Rysunek 16. Plakat promujący krótkometrażowy film dokumentalny pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu” w reżyserii Pawła Cichońskiego; przedstawione zdjęcie zostało wykonane przez AI (prompt: MSC przy Krzywej Wieży w Pizie).

Figure 16. Poster promoting the short documentary film titled „Maria Skłodowska-Curie in Italy in Search of Radium” directed by Paweł Cichoński; the presented image was generated by AI (prompt: MSC near the leaning tower in Pisa).

4. TRZECIA PODRÓŻ DO WŁOCH: ROK 1931

W 1931 r. fizyka jądrowa była jeszcze stosunkowo młodą dziedziną. Po przełomowym odkryciu Państwa Curie naukowcy na całym świecie zaczęli powoli zdawać sobie sprawę z sił oddziałujących na cząstki elementarne w jądrach atomowych. Pierwszy „Międzynarodowy Kongres Fizyki Jądrowej” został zorganizowany przez prof. Enrico Fermiego w Rzymie i trwał od 11 do 18 października 1931 roku. M. me Curie zaproszenie dostała na początku marca; poniżej znajduje się tłumaczenie listu, który wysłała do Narodowej Akademii Włoch 9 marca [17] :

Otrzymałam Pańskie uprzejme zaproszenie na Międzynarodowy Kongres Fizyki, który odbędzie się w październiku w Rzymie i który będzie dotyczył jąder i elektronów.

Temat ten bardzo mnie interesuje i w zasadzie jestem gotowa przyjąć to zaproszenie, chyba że wystąpią nieprzewidziane przeszkody, czy to związane z pracą, czy ze zdrowiem. Z tego ostatniego punktu widzenia konieczne byłoby, abym nie podróżowała sama i aby uniknąć nadmiernego zmęczenia, towarzyszyłaby mi moja córka panna Ewa Curie.

Szanowny Panie, proszę przyjąć moje szczere pozdrowienia,

M. Curie

W Kongresie wzięło udział około 40 naukowców z Włoch i innych krajów, w tym co często podkreślano 7 Noblistów: F. W. Aston, N. Bohr, M. Skłodowska-Curie, A. H. Compton, G. Marconi, R. Millikan, J. B. Perrin. I jak się okazało później, wielu przyszłych laureatów tych nagród. Uroczyste otwarcie było zorganizowane w siedzibie Akademii Włoch, zaś większość prac kongresowych odbywała się w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Rzymskiego przy ulicy Panisperna. Wydarzenie to finansowała Włoska Edisonowska Spółka Elektryczna, działająca jako „Fundacja Volta przy Akademii Włoch”.

Na jednym ze zdjęć zrobionym 15 października 1931 r. udostępnionym przez Archiwum Luce (Rys. 17), widzimy grupę uczestników przed wejściem do Villa Farnesina. W pierwszym rzędzie jest Madame Curie między Millikanem a Marconim, obok którego stoi Bohr. W drugim rzędzie za widać Comptona, a za Marconim, Perrina i Corbina. W grupie można rozpoznać także Enrico Fermiego (trzeci rząd). Podczas sesji fotograficznej była nagrana także krótka relacja filmowa (kadr jest na dolnej części Rys. 17), która jest dostępna w serwisie YouTube [18].

13 października Madame Curie napisała następujący list do Ireny [12]:

Droga Irène,

Podróż miałam normalną, ale mimo to wydawała mi się trochę za długa. Pogoda była ładna aż do dzisiaj, ale rano się zachmurzyło.

Jest wiele ludzi na Kongresie, który choć interesujący, jest, jednakże męczący. Nie znam ich wszystkich. Dużo jest tych samych, których widzieliście w Zurychu. Oto kilka nazwisk: Aston, Fowler, Blackett, Mott, Ellis, Goudsmith, Compton, Millikan, Rupp, Bothe, Meitner, Pauli, Sommerfeld, Heisenberg, Bohr, Delbrück, Perrin, L. Brillouin, Townsend, Geiger, itd., a następnie Włosi: Fermi, Corbino, Rasetti i młodzi.

Staram się słuchać wystąpień, o ile tylko możliwe, co nie zawsze jest łatwe ze względu na ekstremalnie techniczny charakter prac, a zwłaszcza brak jasności wystawiania się niektórych. Myślę, że będę miała do powiedzenia kilka słów podczas dyskusji na temat referatów o zjawiskach radioaktywności.

Niewiele widziałam w Rzymie i pewnie niewiele zobaczę w następne dni. Ewa zwiedza Rzym ze swoimi przyjaciółmi Francisem i Colette. Dzisiaj dla pań z Kongresu jest wycieczka, na którą się wybrała. Jak do tej pory niewiele mam Wam do powiedzenia, z wyjątkiem tego, że Bohr mocno podkreśla niemożność zastosowania dzisiaj mechaniki kwantowej do wnętrza jądra. Ściskam Was.

Mé.

Będąc w Wiecznym Mieście Noblistka spotkała się również z Volterrą, który nie uczestniczył w kongresie. Z tego spotkania pochodzi zdjęcie przedstawione na Rys. 18 [11].



Rysunek 17. Zdjęcie uczestników Międzynarodowego Kongresu Fizyki Jądrowej w Rzym w 1931 r. (domena publiczna) wraz kadrem z krótkiego dokumentu umieszczonego na kanale YouTube Archivio Luce.
Figure 17. Photo of the participants of the International Congress of Nuclear Physics in Rome in 1931 (open source) along with a still from a short documentary posted on the Archivio Luce YouTube channel.



Rysunek 18. Maria Skłodowska-Curie z Vito Volterrą w Rzymie w 1931 r. [11]; dzięki uprzejmości Stacji Naukowej PAN w Rzymie i pomocy A. Stefaniak-Hrycko.

Figure 18. Maria Skłodowska-Curie with Vito Volterra in Rome in 1931 [11]; provided courtesy of the Polish Academy of Sciences Scientific Center in Rome and with the assistance of A. Stefaniak-Hrycko.

UWAGI KOŃCOWE

W 2022 r. przebywałem na Wydziale Chemii i Chemii Przemysłowej Uniwersytetu w Pizie, w ramach kontynuacji współpracy naukowej zainicjowanej przez Stypendium im. Bekkera z Narodowej Agencji Wymiany Akademickiej (NAWA). Podczas rozmowy z prof. Lorenzo Di Bari przypadkowo zwróciłem uwagę na starannie przechowywany skrypt w jego gabinecie dziekańskim. Materiał ten został napisany przez jednego z byłych dziekanów wydziału – prof. Camillo Porlezze w 1938 r., który zawierał szczegółowy opis niezwyklej podróży jaką odbyła z nim nasza Noblistka latem 1918 r. Ten nieznanym szerzej tekst stał się również inspiracją

do napisania scenariusza filmu dokumentalnego pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu”.

PODZIĘKOWANIE

Składam serdeczne podziękowania pani Dyrektor Stacji Naukowej PAN w Rzymie, Agnieszce Stefaniak-Hrycko wraz z zespołem za cenne dyskusje i rady w trakcie moich badań historycznych na temat wizyt Marii Skłodowskiej-Curie we Włoszech. Jestem również szczególnie wdzięczny pani Dyrektor za uczestnictwo w projekcie, który przyczynił się do powstania krótkometrażowego dokumentu pt. „Maria Skłodowska-Curie we Włoszech w poszukiwaniu radu”. Składam również podziękowania Profesorom Wydziału Chemii i Chemii Przemysłowej w Pizie: Lorenzo Di Bari, Valentina Domenici, Gaetano Angelici i Francesco Zinnie, bez których zaangażowania realizacja nagrań w Toskanii nie byłaby możliwa. Szczególne podziękowania kieruję dla dr. Alessandro Lenzi (Enel Green Power Italy) za organizację nagrań w Larderello. Dokument ten został sfinansowany ze środków Stacji Naukowej PAN w Rzymie, Komitetu Chemii PAN i Instytutu Chemii Organicznej PAN.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Skłodowska-Curie, *Autobiografia: O swoim życiu i pracach*, Wydawnictwo Sofia, Warszawa, 2024.
- [2] E. Curie, *Marie Curie*. Wydawnictwo WAB, Warszawa, 2021.
- [3] R. Simili, *Giorn. Fisica*, 2013, **54**, 59.
- [4] T. Pospieszny, *Maria Skłodowska-Curie. Zakochana w nauce*. Polskie Towarzystwo Chemiczne & Wydawnictwo Sophia, Warszawa, 2024.
- [5] F. Giroud, *Maria Skłodowska-Curie*. Państwowy Instytut Wydawniczy, Warszawa, 1987.
- [6] T. Pospieszny, P. Chrzastowski, E. Wajs-Baryła, *Aby ocalić od zapomnienia. Pamiętniki Skłodowskich*. Wydawnictwo Sofia, Warszawa, 2023.
- [7] N. Robotti, *Il nuovo saggaiatore*, 2021, **37**, 9.
- [8] Broszura Instytutu Chemii Organicznej PAN pt. "Accelerating Sustainable Chemistry Synthesis - Catalysts - AI". Warszawa, 2024.
- [9] C. Porlezza, *La missione della Signora Curie in Italia nel 1918*. Lischi, Pisa, 1939.
- [10] A. Mottana, *Memorie di Scienze Fisiche e Naturali*, XLI, Parte II, 2017, **I**, 109.
- [11] M. Picone, B. Biliński, *Maria Skłodowska-Curie in Italia nel centenario della nascita: 1867-1934*. Wrocław-Warszawa-Kraków, 1969.
- [12] *Maria Curie i córki, Listy*. Wydawnictwo Dolnośląskie, Wrocław, 2011.
- [13] R. Nasini, *I soffioni e i lagoni della Toscana e la industria boracifera*. Tipografia Editrice Italia, Rzym, 1930.
- [14] A. Mottana, P. Nastasi, *Rend. Online Soc. Geol. It.*, 2015, **36**, 94.
- [15] T. Pospieszny, E. Wajs-Baryła, I. Nowak, *Wiad. Chem.*, 2024, **71**, 1-2, 71.
- [16] D.N. Schwartz, *Enrico Fermi - ostatni człowiek, który wiedział wszystko*. Copernicus Center Press, Kraków, 2019.

- [17] N. Robotti, F. Guerra, Prezentacja pt. "Historyczna perspektywa nauczania fizyki współczesnej: historia fizyki jądrowej, od odkrycia jądra do realizacji pierwszej łańcuchowej reakcji rozszczepienia jądrowego i jej późniejszych zastosowań, z uwzględnieniem prac Enrico Fermiego nad neutronami", 2020, Uniwersytet w Weronie, <https://www.dsu.univr.it/?ent=avvisope&id=148744&lang=it>, dostęp 16.07.2024.
- [18] Archiwio Luce,
https://www.youtube.com/watch?v=2OS2CRAoZKE&ab_channel=ArchivioLuceCinecitt%C3%A,
dostęp 28.06.2024.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 lipca 2024 r.

**NOWE MODYFIKOWANE MATERIAŁY
ELEKTRODOWE DLA POTRZEB
WOLTAMPEROMETRYCZNEGO OZNACZANIA
TALU - METODOLOGIA BADAŃ WŁASNYCH**

NEW MODIFIED ELECTRODE MATERIALS FOR THE
PURPOSES OF VOLTAMPEROMETRIC
DETERMINATION OF THALLIUM - INDIVIDUAL
RESEARCH METHODOLOGY

**Bożena Karbowska, Anna Modrzejewska-Sikorska,
Emilia Konował***

*Politechnika Poznańska, Instytut Chemii i Elektrochemii Technicznej,
ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań
e-mail: emilia.konowal@put.poznan.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Elektroda grafitowa
2. Elektroda z nanocząstkami srebra stabilizowanymi pochodną ligniny technicznej
3. Elektroda z nanocząstkami srebra stabilizowanymi pochodną skrobi ziemniaczanej

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. inż. Bożena Karbowska jest adiunktem na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. W 2004 r. uzyskała stopień doktora nauk chemicznych, a w 2019 r. stopień doktora habilitowanego. Specjalność – badania źródeł zanieczyszczenia metalami ciężkimi oraz ich migracji w środowisku, opracowania nowych elektrod modyfikowanych na potrzeby oznaczania metali w różnych komponentach środowiska. Doświadczenie w analizie środowiskowej pozwala jej rozwijać zainteresowania w zakresie badań źródeł zanieczyszczeń metalami ciężkimi i ich migracji w środowisku oraz opracowywania, charakteryzowania i stosowania nowych elektrod modyfikowanych do oznaczania śladowych ilości metali, w tym talu.



<https://orcid.org/0000-0002-2437-2023>

Dr inż. Anna Modrzejewska-Sikorska w 2006 roku ukończyła studia na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej w zakresie ochrony środowiska, specjalność ekotechnologia. W 2011 roku uzyskała stopień doktora nauk chemicznych w dziedzinie Technologia chemiczna na tym samym wydziale. Obecnie jest adiunktem w Instytucie Chemii i Elektrochemii Technicznej Politechniki Poznańskiej. Jej zainteresowania naukowe obejmują wytwarzanie nanostruktur metali, w tym metali szlachetnych, i niemetalu z wykorzystaniem biopolimerów oraz ich dalsze wykorzystanie. Specjalność: chemia nieorganiczna, nanostruktury metali i niemetalu, biopolimery.



<https://orcid.org/0000-0002-2071-564X>

Dr inż. Emilia Konował w roku 2006 ukończyła studia na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej w zakresie ochrony środowiska (specjalność ekotechnologia). W 2011 roku uzyskała stopień doktora nauk chemicznych w dziedzinie Technologia chemiczna na tym samym wydziale. Jest adiunktem w Instytucie Chemii i Elektrochemii Technicznej Politechniki Poznańskiej. Jej zainteresowania badawcze obejmują wytwarzanie nanostruktur metali (głównie metali szlachetnych) metodami „zielonej chemii” z wykorzystaniem biopolimerów, modyfikację elektrod oraz wykorzystanie nanosrebra stabilizowanego biopolimerami w technologii betonu i inżynierii środowiska. Specjalność: chemia nieorganiczna, nanotechnologia, biopolimery.



<https://orcid.org/0000-0002-6659-9728>

ABSTRACT

Thallium is one of the most toxic heavy metals. Despite numerous studies conducted over many years, the main difficulty in the analysis of thallium is that it is present in deficient concentrations in various types of samples. Therefore, new electrode materials are being sought, characterised by high sensitivity, selectivity, and low detection limit, which could replace toxic mercury electrodes in standard voltammetric measurements.

Keywords: differential pulse anodic stripping voltammetry, gold nanoparticles, electrode modification, silver nanoparticles, thallium

Słowa kluczowe: anodowa woltamperometria impulsowa różnicowa, modyfikacja elektrody, nanocząstki srebra, nanocząstki złota, tal

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ASV	– anodowa woltamperometria strippingowa
AgNPs	– nanostrukturalne srebro
AgNPs-D3	– nanostruktury srebra stabilizowane dekstryną
AuNPs	– nanostrukturalne złoto
CV	– woltamperometria cykliczna
DP-ASV	– anodowa woltamperometria strippingowa z impulsami różnicowymi
EDTA	– sól sodowa kwasu etylenodiaminotetraoctowego
GCE	– elektroda z węgla szklanego
GCE/AgNPs D3	– elektroda z węgla szklanego modyfikowana nanostrukturami srebra stabilizowanymi dekstrynami
GCE/AgNPs-LS/Hg	– elektroda z węgla szklanego modyfikowana kompleksami rtęci i nanocząstek srebra stabilizowanych lignosulfonianem
GCE/AuNPs-LS/Hg	– elektroda z węgla szklanego modyfikowana kompleksami rtęci i nanocząstek złota stabilizowanych lignosulfonianem
GC/RGO	– elektroda modyfikowana zredukowanym tlenkiem grafenu
GO	– tlenek grafenu
HMDE	– rtęciowa elektroda kroplowa
ICP MS	– spektrometria mas sprzężona z plazmą wzbudzaną indukcyjnie
ITO	– modyfikacja elektrody z tlenku indowo-cynowego
LOD	– granica wykrywalności
LS-AgNPs	– nanostruktury srebra stabilizowane lignosulfonianem
RGO	– zredukowany tlenek grafenu
T-MWCNTs	– wielościennie nanorurki węglowe

WPROWADZENIE

Jednym ze sposobów wykrywania i oznaczania talu jest zastosowanie metod elektroanalitycznych, w szczególności analizy woltamperometrycznej, w tym anodowej woltamperometrii strippingowej z impulsami różnicowymi (DP-ASV). Anodowa woltamperometria strippingowa (ASV) od dawna uznawana jest za znaczącą technikę oznaczania metali śladowych, ze względu na wysoką czułość i stosunkowo niedrogię oprzyrządowanie. Umożliwia ona również oznaczanie talu w próbkach roślinnych lub ekstraktach glebowych z granicą wykrywalności porównywalną ze spektrometrią mas sprzężoną z plazmą wzbudzaną indukcyjnie, ICP-MS [1,2].

W ostatnich dziesięcioleciach do oznaczania metali śladowych (także talu) stosowano wiele elektrod stałych. Najbardziej reprezentatywnymi przykładami są elektrody wykonane z metali szlachetnych, takich jak srebro i złoto, metali przejściowych (tzw. folie bizmutowe, elektrody na bazie antymonu) oraz różnych elektrod węglowych, z osadzonymi elektrolitycznie warstwami rtęci *ex situ* (elektrody rtęciowe foliowe) [3-7]. W tabeli 1 zaprezentowano współczesne elektrody wykorzystywane w oznaczaniu talu w próbkach środowiskowych. Analizując informacje zawarte w tabeli 1, w przypadku tradycyjnej rtęciowej elektrody kroplowej (HMDE), stosowanej w technice różnicowej impulsowej woltamperometrii anodowej DPASV, granica wykrywalności wynosiła odpowiednio $3,4 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ [8] i $2 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ [9]. Z kolei wykorzystując elektrodę z pierścieniem bizmutowym limit detekcji określono na poziomie $0,5 \cdot 10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ [10].

Modyfikacja elektrody z tlenku indowo-cynowego (ITO) wielościennymi nanorurkami węglowymi (T-MWCNTs) również może być rozwiązaniem godnym uwagi, gdyż limit detekcji dla tej elektrody określono na poziomie $1,3 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, a możliwości zastosowania omawianego czujnika zostały przeanalizowane w rzeczywistych próbkach wody przemysłowej [11].

Połączenie rtęci i AuNPs w modyfikowanej elektrodzie GCE/AuNPs-LS/Hg spowodowało poprawę elektroaktywności wobec talu. W tym przypadku uzyskano liniowość w zakresie od $1,7 \cdot 10^{-7}$ do $5 \cdot 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, przy granicy wykrywalności (LOD) wynoszącej $1,4 \cdot 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Omawiana elektroda z powodzeniem została zastosowana do oznaczania jonów talu w rzeczywistych próbkach gleby pochodzących z terenu huty miedzi w okolicach Głogowa [6].

Innym przykładem wykorzystującym DPASV jest modyfikacja elektrody z węgla szklanego za pomocą zredukowanego tlenku grafenu (RGO). W tym przypadku zakres liniowości wynosił od $9,8 \cdot 10^{-9}$ do $97,8 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, a LOD - $6 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ [12]. Elektroda ta zostanie szczegółowo omówiona w dalszej części pracy. Wyniki badań wykazały również, że nanostrukturalne srebro użyte do modyfikacji elektrody z węgla szklanego pozwala na traktowanie elektrody GCE/AgNPs-LS/Hg jako zamiennika rtęci metalicznej w analizie woltamperometrycznej talu i z dobrym skutkiem wykorzystywać w badaniach próbek naturalnych. Elektrodę GCE/AgNPs-LS/Hg, dla której uzyskano limit detekcji na poziomie $4,6 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, szczegółowo opisano w dalszej części pracy.

1. ELEKTRODA GRAFITOWA

Do oznaczania talu obok klasycznych elektrod grafitowych (lub glassy carbon - GC) wykorzystuje się również elektrody modyfikowane nanomateriałami osadzonymi na wielościennych nanorurkach węglowych [13] lub grafen/ciecz jonowa [14]. W ostatnich latach chemicznie i elektrochemicznie zredukowany tlenek grafenu (RGO) wzbudził duże zainteresowanie w modyfikacji powierzchni elektrod. Wynika to z jego dużej powierzchni właściwej, wysokiego transportu elektronowego i doskonałej aktywności elektrokatalitycznej [15-17]. Ponadto elektrochemiczna redukcja tlenku grafenu (GO) jest efektywną i przyjazną dla środowiska metodą tworzenia grafenopodobnych struktur przewodzących. Proces ten można w prosty sposób monitorować techniką woltamperometrii cyklicznej (CV), biorąc pod uwagę fakt, że elektroredukcja grup powierzchniowych GO zawierających tlen powoduje powstanie bardziej przewodzącego i zredukowanego tlenku grafenu (RGO).

Nowy materiał elektrodowy ze zredukowanym tlenkiem grafenu na podłożu węgla szklanego z wykorzystaniem techniki impulsowej różnicowej woltamperometrii anodowej strippingowej (DPASV) po raz pierwszy opracowali i zastosowali Karbowska i współautorzy [12] do oznaczania talu w produktach zbożowych, a uzyskane wyniki pozwoliły na wstępną ocenę zawartości Tl w tych produktach.

Przygotowanie elektrody modyfikowanej zredukowanym tlenkiem grafenu (GC/RGO) przeprowadzono w następujący sposób [18]. W pierwszym etapie na powierzchnię elektrody GC naniesiono 1 μl roztworu GO (roztwór wodny o stężeniu $4 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-3}$) i wysuszono w piecu w temperaturze 60°C . Następnie przeprowadzono elektrochemiczną redukcję GO za pomocą cyklicznej woltamperometrii w odtlenionym 0,05-molowym (pH 7,4) buforze fosforanowym (PB) przez zastosowanie 10 cykli w zakresie od 0,4 do -0,9 V przy $50 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$. Regeneracja elektrody składała się z dwóch etapów. Najpierw usunięto warstwę modyfikatora przez polerowanie powierzchni zawiesiną wodną Al_2O_3 (o średnicy 30–60 nm), następnie nową porcję tego samego roztworu GO (roztwór wodny o stężeniu $4 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-3}$) umieszczono na powierzchni GCE i pozostawiono do wyschnięcia. Tak przygotowaną elektrodę wprowadzano do układu pomiarowego, w którym zastosowano system trzech elektrod z GC/RGO, elektrodę platynową (Pt), jako przeciwelektrodę, oraz Ag/AgCl (3-molowy roztwór KCl) - jako elektrodę odniesienia. Jako elektrolit podstawowy zastosowano EDTA ($0,05 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$). Wstępne załączenie talu przeprowadzono przy stałym potencjale (chronoamperometria) -1,2 V względem Ag/AgCl i czasie załączenia 600 s, amplitudzie pulsu 50 mV i potencjale krokowym 2 mV.

Podczas sukcesywnego dodawania dokładnych ilości Tl^+ do elektrolitu podstawowego – 0,05-molowego roztworu EDTA - uzyskano dobrze zdefiniowaną odpowiedź - liniową zależność prądu pikowego talu od jego stężenia, wskazującą na dobre właściwości elektroanalityczne modyfikowanej elektrody. Zaobserwowano liniową zależność między prądem anodowym a stężeniem talu w zakresie $2\text{--}20 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{dm}^{-3}$, co

odpowiada $9,8 \cdot 10^{-9} - 97,8 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Oznaczona wartość granicy wykrywalności LOD wyniosła $1,23 \mu\text{g} \cdot \text{dm}^{-3}$ ($6 \cdot 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$).

Do oznaczania talu w produktach zbożowych zastosowano metodę dodatku wzorca opisaną wcześniej przez Karbowską i in. [19]. Uzyskane wyniki potwierdziły, że zastosowana metoda DPASV ze zmodyfikowaną elektrodą pracującą jest skuteczna w oznaczaniu zawartości tego metalu. Tal występował w produktach zbożowych w śladowych ilościach w zakresie od 0,027 do 0,08 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$.

2. ELEKTRODA Z NANOCZĄSTKAMI SREBRA STABILIZOWANYMI POCHODNĄ LIGNINY TECHNICZNEJ

Do oznaczania talu wykorzystuje się również typowe elektrody z węgla szklстого (z ang. glassy carbon electrode - GCE), poddane modyfikacji poprzez wprowadzenie na ich powierzchnię nanostruktur srebra (AgNPs), które charakteryzują się dużą powierzchnią właściwą i dobrą przewodnością - zarówno elektryczną, jak i cieplną. Jedną z metod wytwarzania AgNPs jest proces chemiczny, polegający na redukcji jonów srebra. Wysoka energia powierzchniowa nanocząstek jest powodem ich agregacji i wytrącania się z fazy ciekłej. W innych metodach syntezy, aby zapobiec temu efektowi, zastosowano różnego rodzaju stabilizatory, w tym biomakromolekuły, takie jak m.in. lignosulfoniany, które mogą pełnić podwójną rolę - reduktora i stabilizatora jednocześnie [20-22]. Nowy materiał elektrodowy z nanostrukturalnym srebrem na podłożu węgla szklстого po raz pierwszy opracowali i zastosowali Konował i współautorzy [23]. Ten typ elektrody nie był wcześniej ani opisany w literaturze, ani zastosowany. Oznaczanie talu metodą DPASV, przy użyciu nowej elektrody GCE/AgNPs-LS/Hg, charakteryzuje się wysoką czułością, selektywnością oraz niską granicą oznaczalności. Elektroda charakteryzuje się również dużą wytrzymałością i stabilnością - są to cechy niezbędne przy pomiarach cyklicznych. Niewątpliwą zaletą opracowanej metody modyfikacji elektrody GCE oraz metodyki pomiaru jest możliwość oznaczania jonów talu w obecności kadmu i ołowiu. Dodatkowo połączenie zalet zmodyfikowanej elektrody GCE/AgNPs-LS/Hg oraz techniki strippingowej pozwala na uzyskanie bardzo niskiej granicy detekcji w porównaniu z innymi technikami polarograficznymi i woltamperometrycznymi [24], w zakresie od 10^{-9} do $10^{-11} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$, a w niektórych przypadkach nawet do rzędu $10^{-12} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$.

Przygotowanie elektrody modyfikowanej GCE/AgNPs-LS/Hg przeprowadzono w następujący sposób [23]. W pierwszej kolejności przygotowano nanocząstki srebra metodą redukcji chemicznej. W tym celu użyto amoniakalnego kompleksu srebra oraz techniczny, ultrafiltrowany i desulfonowany lignosulfonian sodu LS839, otrzymany w toku przerobu drewna iglastego ($M_w=42700$), zawierający ok. <0,1% wag. cukrów redukujących (BorregaardLignoTech, Norwegia).

Elektrodę pracującą (węgiel szklsty) oczyszczono zawiesiną tlenku glinu. Następnie przeniesiono ją do łaźni ultradźwiękowej i poddawano działaniu ultradźwięków przez około 10 minut w roztworze metanolu i wody (1:1). W kolejnym

kroku, na oczyszczonej elektrodę GCE nanoszono nanocząstki srebra AgNPs-LS/Hg w ilości 5 μl . Sposób wytwarzania kompleksu rtęci z nanostrukturami metali szlachetnych został szczegółowo opisany w [6]. Ostatnim krokiem było umieszczenie elektrody w piecu o temperaturze 60°C w celu całkowitego wysuszenia materiału elektrody.

Opracowany innowacyjny materiał elektrody (AgNPs-LS/Hg) wykorzystano do przygotowania chemicznie modyfikowanej elektrody. Połączenie rtęci i AgNPs-LS jest bardzo cennym materiałem elektrochemicznym do wykrywania talu ze względu na synergistyczne oddziaływanie między rtęcią i jonami srebra na powierzchni elektrody. AgNPs-LS jako biosorbent o dobrych właściwościach wiązania w stosunku do Hg^{2+} powoduje immobilizację tych jonów w strukturze AgNPs-LS na skutek tworzenia kompleksów lignosulfonianowych i dalszej aglomeracji cząstek koloidalnego srebra [18]. Zastosowanie elektrolitu zasadowego w postaci czynnika kompleksującego – EDTA (o stężeniu 0,05 $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$) umożliwia oznaczanie talu nawet w obecności 1000-krotnego nadmiaru ołowiu. Ponadto wprowadzenie kwasu askorbinowego do składu elektrolitu redukuje nadmiarowe żelazo (Fe^{3+} do Fe^{2+}).

Wstępne zateżnienie talu przeprowadzono przy stałym potencjale (chronoamperometria) wynoszącym -0,9 V względem Ag/AgCl i czasie zateżnienia od 60 do 1200 s, amplitudzie pulsu 50 mV i potencjale krokowym 5 mV.

Podczas sukcesywnego dodawania dokładnych ilości TI^+ do elektrolitu podstawowego, którym był 0,05-molowy roztwór EDTA, również uzyskano dobrze zdefiniowaną odpowiedź, wskazującą na dobre właściwości elektroanalityczne modyfikowanej elektrody. Zaobserwowano szeroki zakres liniowości, tj. od $1,2\cdot 10^{-8}$ do $1,2\cdot 10^{-7}$ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, z granicą wykrywalności (LOD) wynoszącą $4,6\cdot 10^{-9}$ $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.

Omawiana zmodyfikowana elektroda GCE/AgNPs-LS/Hg została z powodzeniem wykorzystana do oznaczania stężenia talu w rzeczywistych próbkach z powierzchniowej warstwy gleby (0-20 cm) pochodzącej z miejscowości Rupea w Rumunii.

3. ELEKTRODA Z NANOCZĄSTKAMI SREBRA STABILIZOWANYMI POCHODNĄ SKROBI ZIEMNIACZANEJ

Jedną z możliwych metod modyfikacji elektrody z węgla szklanego (GCE), w celu polepszenia uzyskanego sygnału analitycznego, jest zastosowanie koloidu srebra stabilizowanego pochodnymi skrobi – dekstrynami.

Wykorzystanie dekstryn (HS-1400-3, wyprodukowanej przez PPPZ S.A. i oznaczonej dalej jako D3) do wytwarzania nanostrukturalnego srebra pozwala na uzyskanie bardzo małych nanocząstek, których dominująca średnica wynosi zaledwie 3 nm oraz charakteryzujących się dużą stabilnością. Metody wytwarzania AgNPs w wykorzystaniem hydrolizatów skrobiowych zaprezentowano szczegółowo w pracy [25]. W procesie otrzymywania AgNPs dekstryna pełniła zarówno rolę reduktora, jak i stabilizatora wytworzonego koloidu. Metoda wytwarzania nanostrukturalnego srebra nie

była skomplikowana. Podobnie, jak w przypadku AgNPs-LS, prekursorem jonów srebra był kompleks $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$.

Modyfikacja elektrody, szczegółowo przedstawiona w publikacji [26], przebiegała w czterech krokach, podobnie jak w przypadku elektrody GCE/AgNPs-LS/Hg. W pierwszej kolejności oczyszczono powierzchnię elektrody GCE. Przed przystąpieniem do aplikacji modyfikatora, elektroda badana poddawana była oczyszczaniu mechanicznemu przy wykorzystaniu zawiesiny tlenku glinu. Następnie, w celu oczyszczenia elektrody z resztek zaadsorbowanego Al_2O_3 czyszczono ją wodą redestylowaną przy udziale ultradźwięków. W kolejnym kroku, na oczyszczonej elektrodzie glassy carbon naniesiono kroplowo 4 μl modyfikatora w postaci kompozytu na bazie nanocząstek koloidalnego srebra stabilizowanych dekstryną (AgNPs-D3). Na koniec elektrodę suszono w suszarce w temperaturze około 80 °C przez okres 10 minut.

W celu weryfikacji czułości zmodyfikowanej elektrody GCE/AgNPs-D3 [26] na jony Tl^+ oraz jej charakterystyki wykonano szereg badań przy zastosowaniu techniki różnicowej woltamperometrii anodowej strippingowej.

W pierwszej kolejności przystąpiono do wyznaczenia potencjału zateżnienia talu. Wpływ potencjału zateżnienia na ukształtowanie piku talu zbadano w zakresie od -0,7 V do -1,5 V. Najlepiej ukształtowany pik otrzymano stosując potencjał zateżnienia równy -0,92 V.

Kolejnym etapem badań było wyznaczenie zależności wysokości piku talu od czasu zateżnienia dla zmodyfikowanej elektrody GCE/AgNPs-D3. Wpływ czasu zateżnienia talu na ukształtowanie piku zbadano w przedziale od 30 s do 1500 s. Otrzymano liniowy przebieg zależności sygnału anodowego od czasu zateżnienia talu, co świadczyło o braku objawów wyczerpywania się talu w roztworze.

Następnie wykonano szereg pomiarów w celu wyznaczenia zależności prądu piku od stężenia talu dla elektrody zmodyfikowanej. Oznaczenia wykonano dla stężeń w zakresie od 10 ppb do 100 ppb. Zaobserwowano liniową zależność między prądem anodowym a stężeniem talu. Wyznaczona wartość LOD wyniosła $3,5 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$. Otrzymane wyniki badań wskazywały na dobre właściwości elektroanalityczne elektrody GCE/AgNPs-D3.

Przeprowadzono również próbę selektywności stosowanej metody z wykorzystaniem elektrody zmodyfikowanej w obecności jonów talu, cynku, kadmu, ołowiu i miedzi. Jako elektrolit kompleksujący zastosowano 0,2-molowy roztwór EDTA. Otrzymane piki były wystarczająco rozdzielone, co dowodzi, że oznaczenie talu w obecności kadmu i ołowiu jest możliwe, jeśli zastosuje się kompleksujący elektrolit bazowy.

W celu porównania czułości elektrody przed i po modyfikacji wykonano badanie wykorzystując oczyszczoną elektrodę GCE. Oznaczenia przeprowadzono dla stężeń talu w zakresie od 5 ppb do 30 ppb. Elektroda zmodyfikowana GCE/AgNPs-D3 wykazała ponad siedmiokrotną poprawę sygnału prądowego w porównaniu do niemodyfikowanej elektrody GCE.

Tabela 1. Elektrody stosowane do oznaczania talu w próbkach środowiskowych
 Table 1. Electrodes used for thallium determination in environmental samples

Rodzaje elektrod	Ilość talu i rodzaj próbki	LOD, mol·dm ⁻³	Literatura
Rtęciowa elektroda kroplowa HMDE	2,03-2,45 μg·dm ⁻³ ścieki 1,03-1,35 μg·g ⁻¹ próbki roślinne	3,4 · 10 ⁻⁹	[8]
Rtęciowa elektroda kroplowa HMDE	0,05-3,20 μg·g ⁻¹ gleba	2,0 · 10 ⁻⁶	[9]
Odnawialna elektroda pięścieniowa z bizmutu RBiABE	0,20 μg·dm ⁻³ woda	0,5 · 10 ⁻¹¹	[10]
Elektroda T-MWCNTs/ITO/glass	4,40-4,51 μg·dm ⁻³ woda przemysłowa	1,3 · 10 ⁻⁶	[11]
Elektroda modyfikowana GCE/AuNP-LS/Hg	0,18 μg·g ⁻¹ powierzchniowa warstwa gleby	1,4 · 10 ⁻⁷	[6]
Elektroda modyfikowana tlenkiem grafenu (RGO)	0,027 μg·g ⁻¹ produkty zbożowe	6 · 10 ⁻⁹	[12]
Modyfikowana elektroda GCE/AgNPs-LS/Hg	0,07 μg·g ⁻¹ powierzchniowa warstwa gleby	4,6 · 10 ⁻⁹	[23]

UWAGI KOŃCOWE

Współczesna chemia analityczna stale poszukuje innowacyjnych rozwiązań, mających na celu poprawę precyzji i czułości technik pomiarowych. Woltamperometria należy do grupy bardzo czułych technik analitycznych, co zawdzięcza etapowi zatężania analitu na powierzchni elektrody roboczej. Dużym postępowaniem w obszarze wykrywania substancji okazało się zastosowanie nanotechnologii. Zmodyfikowane autorskie elektrody na bazie elektrody z węgla szklanego mogą zostać uznane za substytut metalicznej rtęci w woltamperometrycznej analizie talu w próbkach środowiskowych. Warto zaznaczyć, że parametry elektrodynamiczne nie są aż tak konkurencyjne w stosunku do konwencjonalnych elektrod rtęciowych, które charakteryzuje wyższa czułość ze względu na zdolność do tworzenia amalgamatu z metalem. Główną zaletą nowych materiałów elektrodowych jest jednak zdecydowanie niższa toksyczność niż powszechnie stosowanej elektrody rtęciowej. Zastosowana metody odznaczają się również wysoką selektywnością dla jonów talu.

PODZIĘKOWANIE

Praca finansowana ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.H. Alghamdi, Arab. J. Chem., 2010, **3**, 1.
- [2] B. Krasnodębska-Ostrega, J. Pałdyna, M. Wawrzyńska, E. Stryjewska, Electroanal., 2011, **23(3)**, 605.
- [3] K.M. Hassan, S.E. Gaber, M.F. Altahan, M.A. Azzem, Sens. Bio-Sens. Res., 2020, **29**, 100369.
- [4] F. Hidayanti, Int. J. Adv. Sci. Technol., 2020, **29**, 5156.
- [5] V. Hrdlička, M. Choińska, B. Ruiz Redondo, J. Barek, T. Navrátil, Electrochim. Acta, 2020, **354**, 136623.
- [6] B. Karbowska, T. Rębiś, G. Milczarek, Electroanal., 2017, **29(9)**, 2090.
- [7] H. Xiao, W. Wang, S. Pi, Y. Cheng, Q. Xie, Sensor Actuat. B-Chem., 2020, **317**, 128202.
- [8] B. Krasnodębska-Ostrega, E. Stryjewska, Chem. Anal., 2004, **49**, 519.
- [9] Y. Cruz-Hernández, M. Villalobos, J. L. González-Chavez, N. Martínez-Villegas, Rev. Int. Contam. Ambie., 2019, **35**, 481.
- [10] K. Węgiel, K. Jedlińska, B. Baś, J. Hazard. Mater., 2016, **310**, 199.
- [11] A. Lochab, M. Saxena, K. Jindal, M. Tomar, V. Gupta, R. Saxena, Mater. Chem. Phys., 2021, **259**, 124068.
- [12] B. Karbowska, T. Rębiś, G. Milczarek, Int. J. Environ. Res. Public Health, 2018, **15**, 653.
- [13] C. Batchelor-McAuley, G.C. Wildgoose, R.G. Compton, New J. Chem., 2008, **32**, 941.
- [14] H. Bagheri, A. Afkhami, H. Khoshshafar, M. Rezaei, S.J. Sabounchei, M. Sarlakifar, Anal. Chim. Acta, 2015, **870**, 56.
- [15] O.M. Istrate, L. Rotariu, C. Bala, Microchim. Acta, 2016, **183**, 57.
- [16] M. Falkowski, T. Rebis, M. Kryjewski, L. Popenda, S. Lijewski, S. Jurga, J. Mielcarek, G. Milczarek, T. Goslinski, Dyes Pigments, 2017, **138**, 190.
- [17] D. Liu, Y.T. Long, ACS Appl. Mater. Interfaces, 2015, **7**, 24063.
- [18] G. Milczarek, T. Rębiś, J. Fabiańska, Colloid. Surface. B, 2013, **105**, 335.
- [19] B. Karbowska, W. Zembrzuski, T. Wojtkowiak, Z. Łukaszewski, Przem. Chem., 2014, **6**, 978.
- [20] G. Milczarek, M. Motylenko, A. Modrzejewska-Sikorska, Ł. Klapiszewski, M. Wysokowski, V.V. Bazhenov, A. Piasecki, E. Konował, H. Ehrlich, T. Jesionowski, RSC Adv., 2014, **4**, 52476.
- [21] A. Modrzejewska-Sikorska, E. Konował, A. Cichy, M. Nowicki, T. Jesionowski, G. Milczarek, J. Mol. Liq., 2017, **240**, 80.
- [22] J. Yang, X. An, L. Liu, F.T. Seta, H. Zhang, S. Nie, S. Yao, H. Cao, Q. Xu, H. Liu, Y. Ni, Cell., 2020, **27**, 5071.
- [23] E. Konował, A. Modrzejewska-Sikorska, A. Kopaczewska, B. Karbowska, Electroanal., 2021, **33(9)**, 2071.
- [24] B. Karbowska, Environ. Monit. Assess., 2016, **188**, 640.
- [25] E. Konował, M. Sybis, A. Modrzejewska-Sikorska, G. Milczarek, Int. J. Biol. Macromol., 2017, **104**, 165.
- [26] A. Modrzejewska-Sikorska, E. Konował, B. Karbowska, D. Szatkowska, Electroanal., 2023, **35(5)**, e202200281.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 marca 2024 r.

REAKCJA RAUHUTA-CURRIER – OD KLASYCZNYCH METOD DO NOWOCZESNYCH ROZWIĄZAŃ

RAUHUT-CURRIER REACTION – FROM CLASSICAL METHODS TO MODERN SOLUTIONS

Gabriela Całka-Kuc^{1*},
Piotr Banachowicz²

¹*Katedra Chemii Biomedycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk*

²*Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
e-mail: gabriela.calca-kuc@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Reakcja Rauhuta-Currier – wariant międzycząsteczkowy
 - 1.1. Katalizatory fosfinowe
 - 1.2. Katalizatory aminowe
 2. Reakcja RC – nienancjoselektywny wariant wewnątrzcząsteczkowy
 - 2.1. Przegląd katalizatorów
 3. Wariant enancjoselektywny
 - 3.1. Reakcja wewnątrzcząsteczkowa – przegląd katalizatorów
 - 3.2. Asymetryczny wariant międzycząsteczkowy
 4. Reakcja RC w syntezie związków naturalnych
- Piśmiennictwo cytowane

Dr Gabriela Calka-Kuc – ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie zdobyła stopień doktora nauk chemicznych. Jej praca doktorska dotyczyła opracowania nowych katalizatorów na bazie związków selenu i wykorzystania ich w syntezie asymetrycznej. Obecnie jest adiunktem w Katedrze Chemii Biomedycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie specjalizuje się w projektowaniu i syntezie peptydów jako potencjalnych inhibitorów w terapiach nowotworowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9128-9529>

Dr Piotr Banachowicz – ukończył studia Chemiczne na Uniwersytecie Jagiellońskim, gdzie obronił również pracę doktorską w temacie zastosowania nukleofilowych związków selenu do inicjowania tandemowych reakcji i wykorzystania ich w syntezie totalnej związków naturalnych. W 2021 roku odbył staż naukowy na Uniwersytecie w Perugii kontynuując tematykę związaną z chemią selenoorganiczną. Następnie po ukończeniu doktoratu przeniósł się do zespołu Funkcjonalnych Materiałów Organicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim, gdzie rozpoczął pracę z materiałami organicznymi o zdefiniowanych właściwościach rodnikowych. Od 2023 roku odbywa staż podoktorski w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, gdzie zajmuje się fotokataliczną funkcjonalizacją pochodnych układów heterocyklicznych.



 <https://orcid.org/0000-0003-4158-0403>

ABSTRACT

The formation of carbon-carbon bonds is a fundamental aspect of organic synthesis, serving as a key step in the construction of complex molecules with biological and pharmaceutical significance. In recent years, chemists have focused on developing new methods that not only expand the scope of available reactions but also enable control over stereoselectivity, which is particularly important in the context of asymmetric synthesis. One reaction that has gained increasing attention in this field is the Rauhut-Currier (RC) reaction.

The RC reaction, based on conjugate addition, allows the creation of new carbon-carbon bonds through the reaction between α,β -unsaturated compounds containing carbonyl groups. Although its mechanism was described several decades ago, modern research is centered on discovering new catalysts, both organic and metallic, that enable the reaction to proceed more efficiently and selectively. The development of organocatalysis plays a crucial role here, as it allows the reaction to be conducted under milder conditions, while simultaneously increasing the yield and enantioselectivity.

This review presents the latest advancements in the field of the Rauhut-Currier reaction, with a particular focus on the development of enantioselective variants of the reaction and the research into new catalysts. Furthermore, its application in the synthesis of natural products and pharmaceutically important compounds is discussed, highlighting the growing role of this reaction in modern organic synthesis.

Keywords: Rauhut-Currier reaction, chiral catalysts, asymmetric synthesis, organocatalysis, carbon-carbon bond formation

Słowa kluczowe: Reakcja Rauhuta-Currier, chiralne katalizatory, synteza asymetryczna, organokataliza, tworzenie wiązania węgiel-węgiel

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

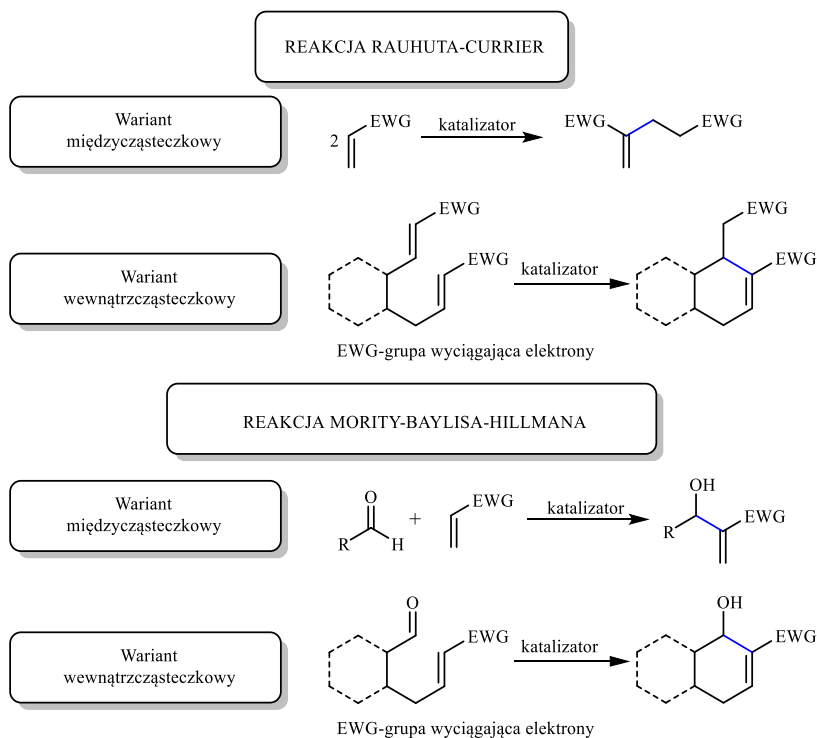
Ac	– grupa acetylowa
ACN	– acetonitryl
AcOEt	– octan etylu
AcOMeCys	– ester metylowy <i>N</i> -acetylo- <i>L</i> -cysteiny
Ar	– grupa arylowa
BINOL	– 1,1'-bi-2,2'-naftol
Bu	– grupa butylowa
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	– dichlorometan
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMAP	– 4-(dimetyloamino)pirydyna
<i>ee</i>	– (ang. <i>enantiomeric excess</i>) nadmiar enancjomeryczny
Et	– grupa etylowa
Et ₂ O	– eter dietylowy
ekw.	– ekwiwalent
EWG	– grupa wyciągająca elektrony
<i>i</i> Bu	– grupa izobutyłowa
Me	– grupa metylowa
<i>n</i> Bu	– grupa <i>n</i> -butylowa
<i>n</i> BuSeLi	– <i>n</i> -butyloselenolan litu
NMM	– <i>N</i> -metylomorfolina
Ph	– grupa fenylowa
Py	– pirydyna
RC	– reakcja Rauhuta-Currier
RT	– temperatura pokojowa
<i>t</i> Bu	– grupa <i>tert</i> -butylowa
THF	– tetrahydrofuran

WPROWADZENIE

Tworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel jest jednym z najbardziej rozbudowanych i opisywanych aspektów chemii organicznej. Znane dotąd reakcje są poszerzane o nowe typy substratów, katalizatorów i warianty enancjoselektywne, które umożliwiają otrzymanie jednego z dwóch możliwych produktów.

Jedną z takich reakcji badanych do dnia dzisiejszego pod kątem nowych możliwości eksperymentalnych jest reakcja Rauhuta-Currier (RC). Poniższy przegląd dotyczy charakterystyki najnowszych osiągnięć w zakresie jej stosowności, z naciskiem na rozwój organokatalizy i wariantów enancjoselektywnych.

Tytułowa reakcja, odkryta w latach 70., zyskała na znaczeniu jako rozszerzenie reakcji Mority-Baylisa-Hillmana (MBH) [1-3]. Jej oryginalny przebieg dotyczył kondensacji α,β -nienasyconych związków w obecności nukleofilowego katalizatora. Reakcja ta jest jednym z przykładów reakcji tandemowej [4-6], w skład której wchodzi dwie następujące po sobie addycje Michaela. Otrzymanie produktów końcowych może przebiegać na drodze dwóch wariantów – wewnątrz- i międzycząsteczkowego. Reakcja MBH różni się od reakcji RC rodzajem stosowanych substratów, ponieważ oprócz α,β -nienasyconego związku angażuje również aldehyd, bądź keton. Jako produkt tej reakcji tworzy się alkohol allilowy (Rysunek 1).



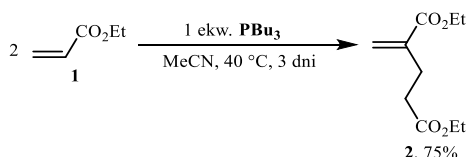
Rysunek 1. Dwa warianty reakcji Rauhuta-Currier i Mority-Baylisa-Hillmana

Figure 1. Two variants of the Rauhut-Currier and Morita-Baylis-Hillman reactions

1. REAKCJA RAUHUTA-CURRIER – WARIANT MIĘDZYCZĄSTECZKOWY

1.1. KATALIZATORY FOSFINOWE

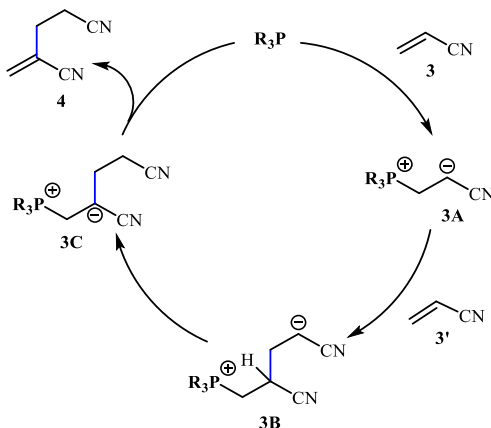
Pionierska reakcja Rauhuta-Currier (RC), nazwana na cześć jej odkrywców, została po raz pierwszy opisana w 1963 roku [7]. W reakcji tej, przy użyciu tributylfosfiny jako katalizatora, przeprowadzono dimeryzację akrylanu etylu (**1**), otrzymując ester dietylowy kwasu 2-metylenoglutaryowego (**2**) z wydajnością 75% (Schemat 1).



Schemat 1. Pionierska reakcja RC z wykorzystaniem PBu_3

Scheme 1. Pioneering RC reaction using PBu_3

Mechanizm reakcji niezależnie od siebie zaproponowali Baizer i Anderson w 1965 roku, opisując dimeryzację akrylonitrylu (**3**) katalizowaną III-rzędową fosfiną (Schemat 2) [8].



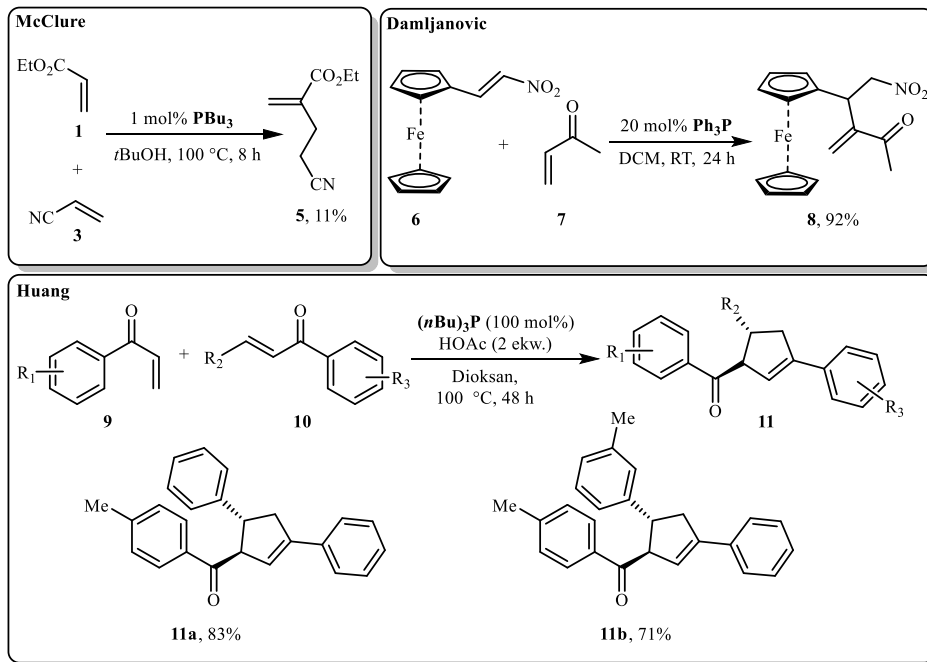
Schemat 2. Mechanizm reakcji RC katalizowany III-rz. fosfiną

Scheme 2. Tertiary phosphine-catalyzed RC reaction mechanism

Mechanizm ten zakłada utworzenie jonu obojcnego (**3A**) poprzez addycję III-rzędowej fosfiny do wiązania podwójnego akrylonitrylu (**3**). Następnie zachodzi reakcja addycji Michaela, w której druga cząsteczka akrylonitrylu (akceptor Michaela, (**3'**)) łączy się z wcześniej utworzonym donorem Michaela.

W produkcie przejściowym (**3B**) następuje przeniesienie protonu i odłączenie fosfiny, co prowadzi do powstania produktu końcowego (**4**).

Zastosowanie tributylofosfiny opisali również McClure [9] (w kondensacji krzyżowej akrylonitrylu (**3**) z akrylanem etylu (**1**)) i Huang [10] (w reakcji chalkonów z ketonem winylowym (**9**)). Użycie trifenylofosfiny jako katalizatora zaproponował Damljanović [11] w reakcji pochodnej ferrocenu (**6**) (zawierającej α,β -nienasycony fragment nitrozwiazku) i ketonu metyloowo-winylowego (**7**) prowadzącej do otrzymania produktu RC (**8**) z 92% wydajnością (Rysunek 2).

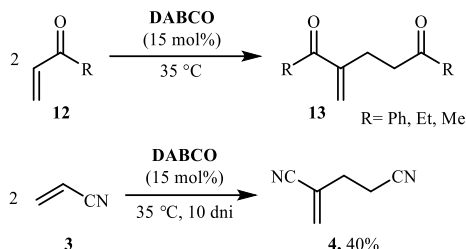


Rysunek 2. Przykłady reakcji RC z wykorzystaniem III-rzędowych fosfin

Figure 2. Examples of RC reactions using tertiary phosphines

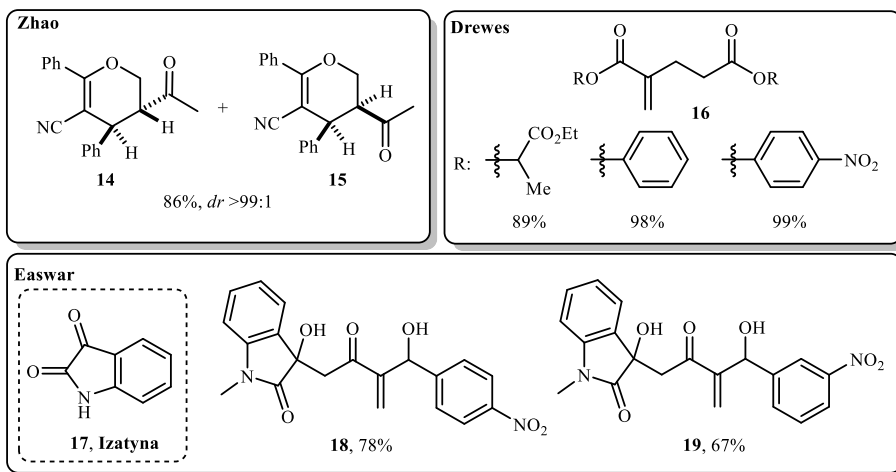
1.2. KATALIZATORY AMINOWE

W trakcie rozwoju badań nad wewnątrzcząsteczkowym wariantem reakcji Rauhuta-Currier w miejsce fosfin jako katalizatory zaczęto stosować III-rzędowe aminy. Basavaiah [12] po raz pierwszy opisał wykorzystanie DABCO – przedstawiając reakcję pomiędzy kilkoma α,β -nienasyconymi ketonami i akrylonitrylem (**3**) (Schemat 3). Reakcja ta prowadzona była jednak w dość długim czasie – aż 10 dni.



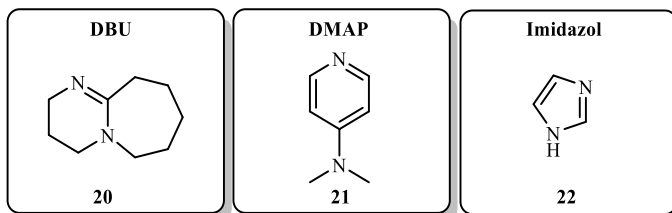
Schemat 3. Reakcja katalizowana DABCO opisana przez Basavaiah
 Scheme 3. DABCO-catalysed reaction described by Basavaiah

Katalizator ten wykorzystał również Zhao [13], który zauważył, że zastosowanie tych samych warunków z wykorzystaniem III-rz. fosfin prowadzi do pogorszenia wyników. Drewes [14] zastosował DABCO w dimeryzacji pochodnych akrylanu, podobnie jak Easwar [15] – w reakcji izatyny (17) z pochodnymi benzaldehydu otrzymując mieszaniny racemiczne produktów (Rysunek 3).



Rysunek 3. Przykłady produktów RC otrzymanych z wykorzystaniem DABCO jako katalizatora
 Figure 3. Examples of RC products obtained using DABCO as a catalyst

Oprócz III-rzędowych fosfin i DABCO w reakcji RC stosowano również inne nukleofilowe katalizatory – DBU (20) [16], DMAP (21) [17], czy imidazol (22) [18] (Rysunek 4).

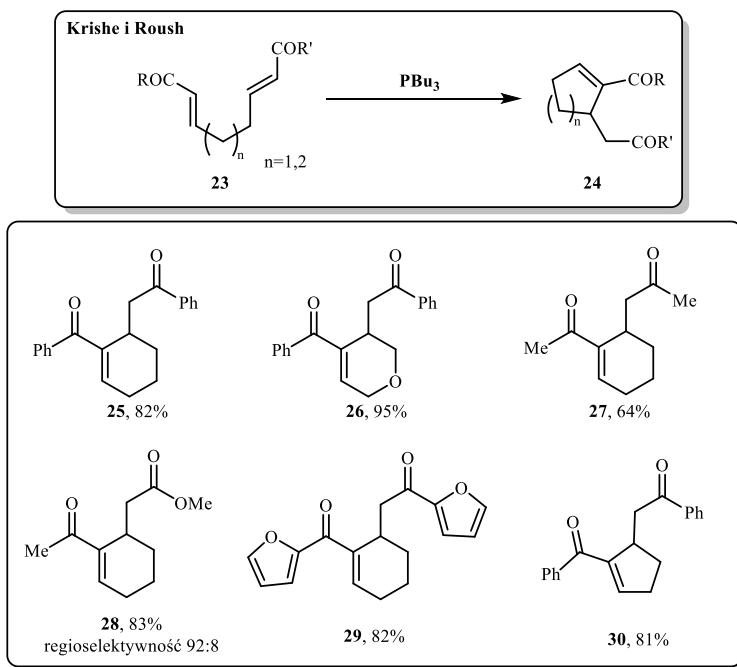


Rysunek 4. Przykłady innych katalizatorów stosowanych w reakcji RC
 Figure 4. Examples of other catalysts used in the RC reaction

2. REAKCJA RAUHUTA-CURRIER – WARIANT WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWY

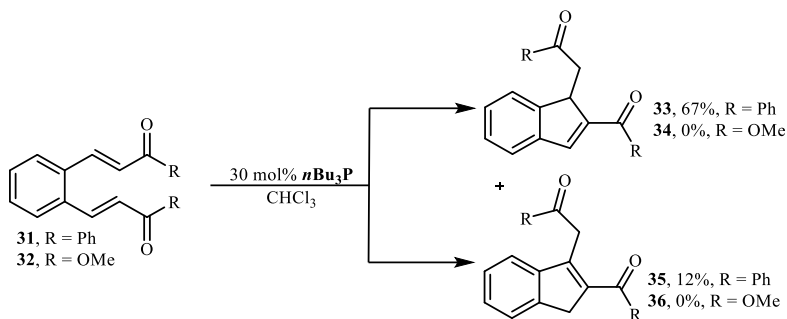
2.1. PRZEGLĄD KATALIZATORÓW

Reakcja Rauhuta-Currier może zachodzić nie tylko pomiędzy dwiema różnymi cząsteczkami/cząsteczkami tego samego związku (wariant międzycząsteczkowy), lecz także wewnątrz jednej molekuly. Pierwsze przykłady wewnątrzcząsteczkowej reakcji RC zostały niezależnie opisane przez Krische [19] i Rousha [20], którzy w swoich badaniach użyli (podobnie jak pionierzy tytułowej reakcji) III-rzędowych fosfin. Dzięki temu udało im się uzyskać mieszaniny racemiczne pięcio- i sześcioczłonowych pierścieni z serii α,β -nienasyconych bisenonów. Produkty te zawierały w swojej strukturze dwa ugrupowania diketonowe. Autorzy zaobserwowali również, że stosowanie znanych dotąd katalizatorów, takich jak DABCO, DMAP, czy DBU nie prowadzi do uzyskania pożądanych produktów (Rysunek 5).



Rysunek 5. Pierwszy przykład wewnątrzcząsteczkowej reakcji RC i przykładowe produkty
Figure 5. First example of an intramolecular RC reaction and obtained products

Tributylofosfinę wykorzystał również Murphy [21], który oprócz substratów testowanych przez wspomnianych wcześniej autorów przeprowadził cyklizację związków **31** i **32** (Schemat 4).

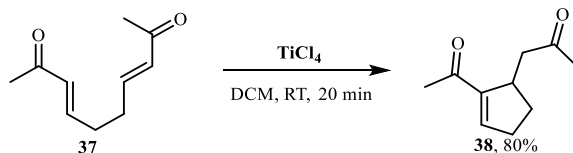


Schemat 4. Reakcja opisana przez Murphy'ego

Scheme 4. Reaction described by Murphy

Podczas prowadzonych badań autor zaobserwował, że związek z dwoma ugrupowaniami estrowymi (**32**) pozostaje całkowicie niereaktywny, a reakcji RC z dobrą wydajnością ulegają wyłącznie bisenony (jak na przykład substrat **31**).

Inny katalizator zaproponował Christmann [22], przeprowadzając cyklizację związku **37** w obecności czterochlorku tytanu (Schemat 5).



Schemat 5. Cyclizacja bisenonu z wykorzystaniem TiCl₄

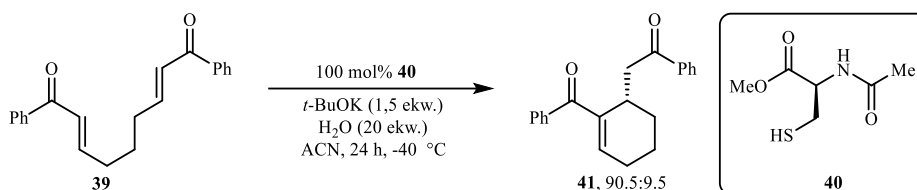
Scheme 5. Cyclization with TiCl₄

3. WARIANT ENANCJOSELEKTYWNY

Organokataliza to dziedzina chemii, w której małowczątkowe związki organiczne pełnią rolę katalizatorów, umożliwiając reakcje bez udziału metali, czy enzymów. Procesy te stanowią skuteczną alternatywę dla tradycyjnych metod katalitycznych. Asymetryczna synteza, mająca na celu uzyskanie związków o aktywności optycznej, opiera się na reakcjach katalizowanych chiralnymi związkami. Często zamiast katalizatora wykorzystuje się chiralny ligand, który mimo, że często nie bierze bezpośredniego udziału w reakcji, wpływa na selektywność procesu. Organokataliza jest atrakcyjna dla zielonej chemii, jak również chemii medycznej, ponieważ eliminuje potrzebę stosowania toksycznych i drogich metali oraz minimalizuje produkcję szkodliwych produktów ubocznych. Co więcej, umożliwia stereoselektywną syntezę, co jest kluczowe w produkcji leków [23-25].

3.1. REAKCJA WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA PRZEGLĄD KATALIZATORÓW

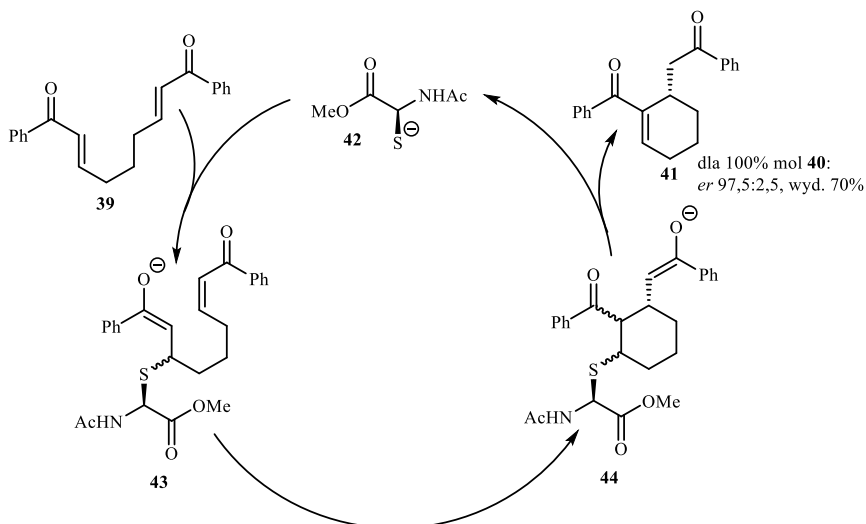
Scott Miller [26-29] bez wątplenia zasługuje na miano pioniera w dziedzinie asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Rauhuta-Currier. Czterdzieści lat po opublikowaniu dimeryzacji alkenów przez tytułowych autorów, przedstawił on pierwszy enancjoselektywny przykład cyklizacji bisenonów z wykorzystaniem pochodnych cysteiny (Schemat 6). W trakcie prowadzonych badań, okazało się, że najwyższy nadmiar enancjomeryczny uzyskano dla estru metylowego acetylocysteiny (**40**), którego początkowo wykorzystano w ilości stechiometrycznej względem cyklizowanego substratu.



Schemat 6. Pierwszy przykład enancjoselektywnej reakcji RC

Scheme 6. First example of enantioselective RC reaction

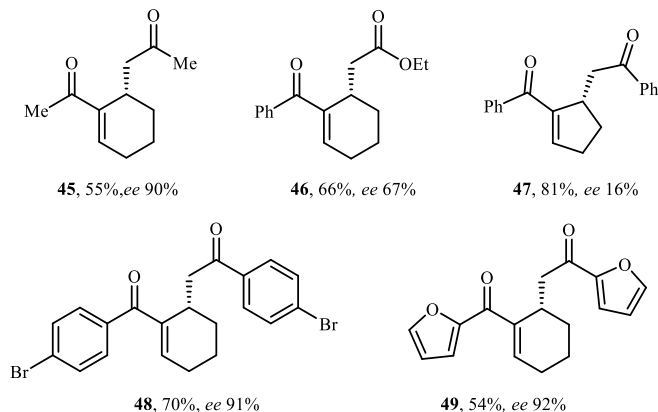
Autor zaproponował również mechanizm przeprowadzonej reakcji, a związek **40** wykorzystał do dalszych badań (Schemat 7).



Schemat 7. Mechanizm enancjoselektywnej reakcji RC zaproponowany przez Millera

Scheme 7. The mechanism of enantioselective RC reactions proposed by Miller

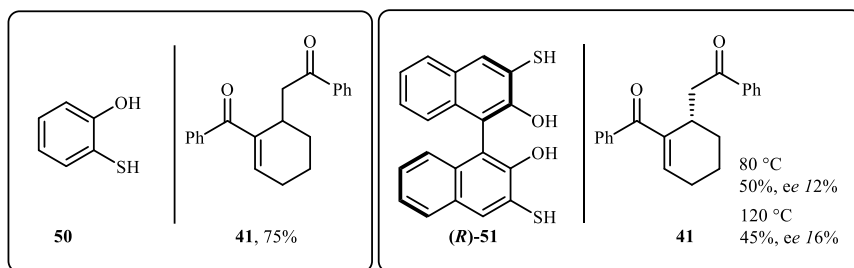
Zmniejszenie ilości estru cysteiny z 100 mol% do 10 mol% wyraźnie obniżyło wydajność reakcji. Ponadto, zaobserwowano, że zwiększenie ilości *tert*-butanolanu potasu z 1,5 do 6 ekwiwaleńców oraz dodanie 20 ekwiwaleńców wody znacząco wpłynęło na wzrost nadmiaru enancjomerycznego. To umożliwiło autorowi otrzymanie szeregu innych produktów (Rysunek 6).



Rysunek 6. Przykładowe produkty otrzymane w reakcji RC z pochodną cysteiny

Figure 6. Products obtained in RC reaction with a cysteine derivative

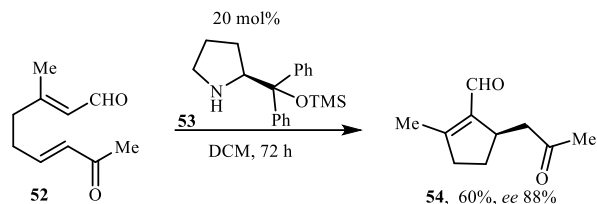
Ten sam autor kontynuując badania nad reakcją RC wykorzystał również inne katalizatory, przeprowadzając ponownie cyklizację związku **39** oraz jego pochodnych. Przykładowe wyniki zaprezentowano na rysunku 7.



Rysunek 7. Inne katalizatory testowane przez Millera wraz z przykładowymi wynikami

Figure 7. Examples of other catalysts tested by Miller and sample results

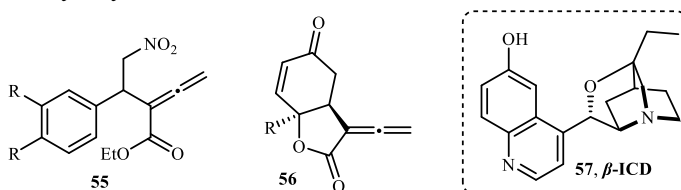
Christmann, o którego badaniach wspomniano już wcześniej, przedstawił również przykład zastosowania pochodnej proliny, tym razem w wariacie wewnątrzcząsteczkowym [30]. Zastosowanie 20%-molowych katalizatora **53** pozwoliło na otrzymanie produktu z dobrą wydajnością i 88% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 8).



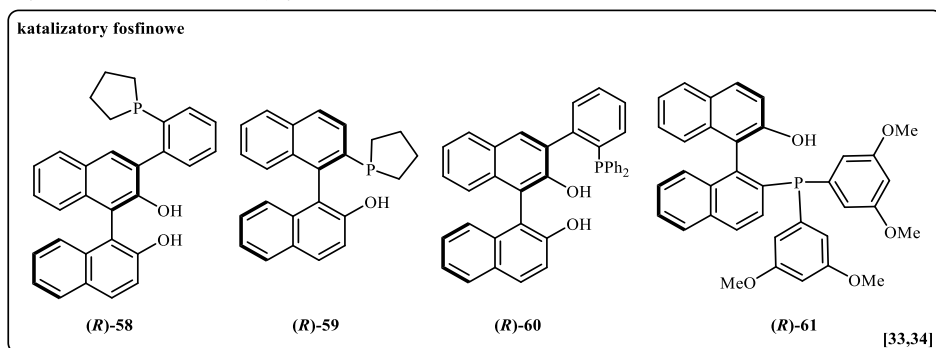
Schemat 8. Przykład reakcji z wykorzystaniem chiralnej pochodnej proliny

Scheme 8. An example of a reaction using a chiral proline derivative

Sasai [31] i Lu [32] w reakcjach RC allenów wykorzystali β -izokupreidynę (**57**), która w porównaniu do niereaktywnych w badanych reakcjach III-rzędowych fosfin, czy amin okazała się być skutecznym katalizatorem (Rysunek 8). Produkty końcowe otrzymano z nadmiarami enancjomerycznymi w przedziale 34%-59% i wydajnościami wyższymi, niż 80%.

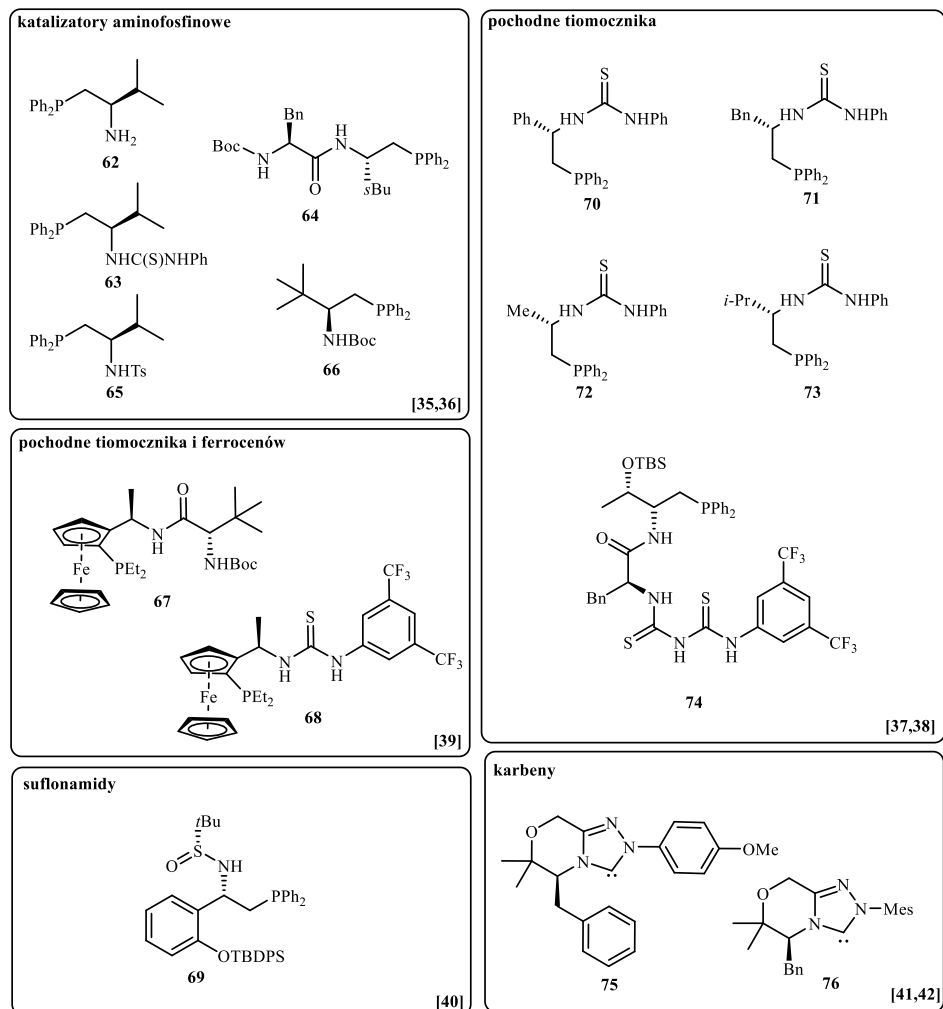
Rysunek 8. Produkty otrzymane przez Sasai i Lu z wykorzystaniem β -izokupreidynyFigure 8. Products obtained by Sasai and Lu using β -isocupreidine

Jak w większości reakcji chemicznych, tak również w enancjoselektywnym wariacie reakcji Rauhuta-Currier, na przestrzeni kilkudziesięciu lat szereg chiralnych katalizatorów uległ znacznemu powiększeniu. Oprócz stosowanych dotąd związków zaprezentowano na przykład pochodne BINOLu i fosfin, które ze względu na swoją budowę cechują się tak zwaną chiralnością osiową. Stosowano również inne związki – chiralne aminofosfiny, pochodne tiomocznika, sulfonamidów czy karbenów [33-42] (Rysunek 9 i 10).



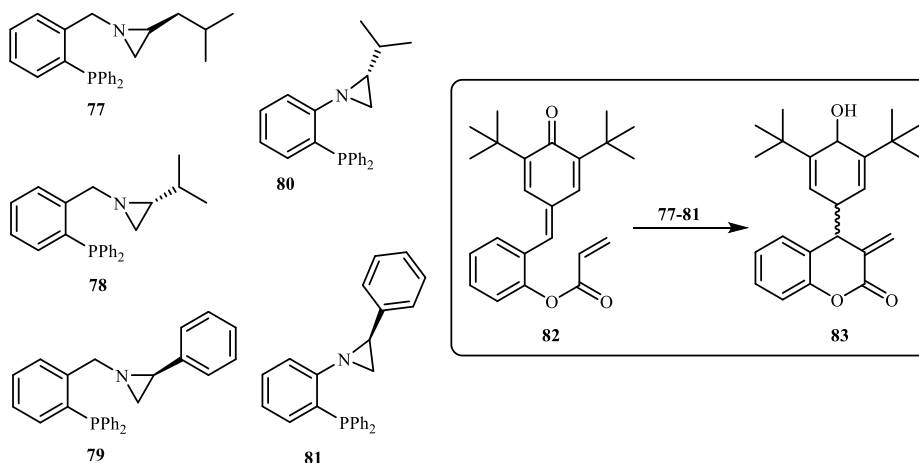
Rysunek 9. Przykład chiralnych katalizatorów fosfinowych

Figure 9. Example of chiral phosphine catalysts



Rysunek 10. Przykład chiralnych katalizatorów stosowanych w wewnątrzcząsteczkowej reakcji RC
 Figure 10. Example of chiral catalysts used in the intramolecular RC reaction

W ciągu ostatnich dwóch lat ukazało się kilka prac w których wykorzystano inne, niż dotąd poznawane i opisywane katalizatory. Mowa jest tutaj na przykład o fosfinowych pochodnych azyrydyny wykorzystanych w reakcji chinonu [43] (Rysunek 11).

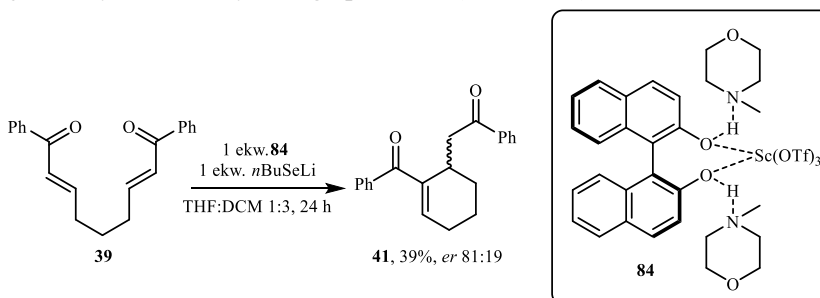


Rysunek 11. Przykłady chiralnych azyrydyn testowanych w reakcji RC chinonu 82

Figure 11. Chiral aziridines tested in the quinone 82 cyclization reaction

Ciekawym przykładem katalizatorów są selenolany litu, które ze względu na swoją lotność, szybkość utleniania, czy nieprzyjemny zapach wydawałyby się być związkami trudnymi w manipulacji. Ich zastosowanie i prostotę aplikacji przedstawili Kepler i Comasetto we wspomnianej wcześniej reakcji MBH. Zastosowanie techniki *one pot* (z ang. w jednym naczyniu) pozwoliło na przeprowadzenie reakcji w zamkniętym zestawie i doprowadziło do otrzymania serii produktów z dobrymi wydajnościami [44,45].

Selenolany litu wykorzystano również w enancjoselektywnej reakcji RC z użyciem kompleksu BINOLu i tryfluanu skandu (III) [46]. Zastosowanie *n*-butyloselenolanu litu w obecności 1 ekwiwalenta wody doprowadziło do cykliczacji wcześniej wspomnianego substratu **39** z umiarkowaną wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 82%. Autorzy zauważyli, że obecność wody wprawdzie obniżyła wydajność, ale jednocześnie znacznie poprawiła enancjoselektywność otrzymanego produktu (Schemat 9).



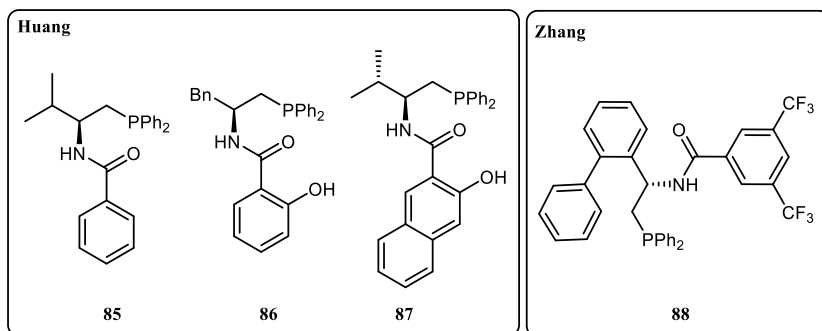
Schemat 9. Reakcja RC z wykorzystaniem selenolanu litu i kompleksu BINOLu

Scheme 9. RC reaction using lithium selenolate and BINOL complex

3.2. ASYMETRYCZNY WARIANT MIĘDZYCZĄSTECZKOWY

Z uwagi na to, że reakcja wewnątrzcząsteczkowa zachodzi między dwiema grupami funkcyjnymi tej samej cząsteczki, proces pomiędzy dwoma oddzielnymi molekułami jest znacznie wolniejszy. Niemniej jednak, w literaturze można znaleźć przykłady zastosowań chiralnych katalizatorów w międzycząsteczkowym wariancie reakcji Rauhuta-Currier, które z powodzeniem wykorzystywane są również w jej wersji wewnątrzcząsteczkowej.

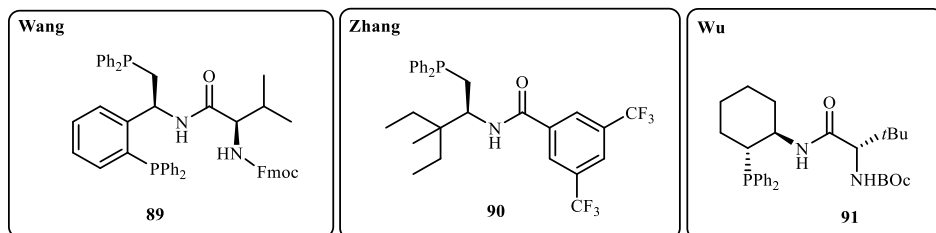
W 2015 roku Huang i jego zespół przeprowadzili badania nad aktywnością kilku różnych wielofunkcyjnych katalizatorów [47]. Związki te zawierały w swojej strukturze zasadę Lewisa (R-PPh₂), fragment amidowy oraz grupę fenolową. Podobne katalizatory wykorzystał Zhang, który opisał reakcję ketonu metylo-winyloowego z różnymi fluorowanymi α,β -nienasyconymi związkami [48]. Przy zastosowaniu 10 mol% katalizatora **85** uzyskano produkty z bardzo dobrymi rezultatami (Rysunek 12).



Rysunek 12. Przykład chiralnych katalizatorów zaproponowanych przez Huang i Zhanga

Figure 12. Example of chiral catalysts used by Huang and Zhang

Badania nad chiralnymi aminofosfinami zainspirowały również Wang [49] do zbadania innego typu akceptora Michaela – pochodnych 2-winylopirydyny oraz Zhang [50] i Wu [51] w reakcji pochodnych chinonu z ketonem metylo-winylowym (Rysunek 13).



Rysunek 13. Katalizatory zaproponowane przez Wang, Zhang i Wu

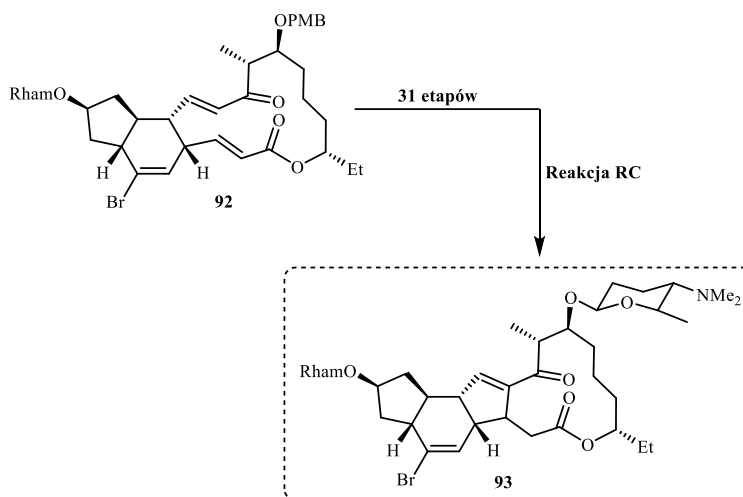
Figure 13. Example of chiral catalysts used by Wang, Zhang and Wu

4. REAKCJA RC W SYNTEZIE ZWIĄZKÓW NATURALNYCH

Uniwersalność danej metody jest kluczowa z punktu widzenia jej użyteczności, zwłaszcza w przypadku związków, dla których nie opracowano dotychczas efektywnych procedur syntezy. Szczególnym wyzwaniem są także cząsteczki o aktywności biologicznej, gdzie zastosowanie nowych metod często przynosi istotne korzyści ekonomiczne. Wyzwanie to stanowi znaczący problem badawczy dla wielu chemików syntetyków.

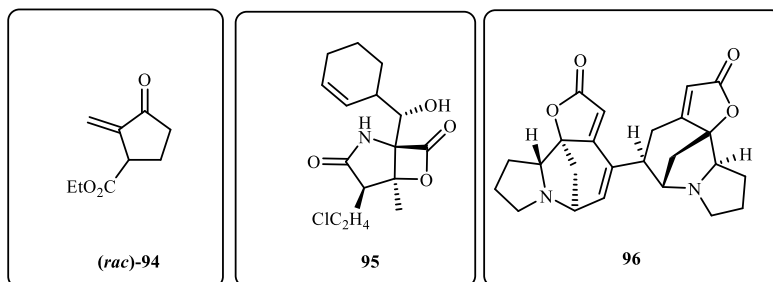
Do tej pory opublikowano kilka interesujących prac dotyczących wykorzystania reakcji Rauhuta-Currier w syntezie związków naturalnych.

Pionier jej wewnątrzcząsteczkowego wariantu, Roush, opublikował ścieżkę syntezy 12-członowego makrolaktonu Spinozyny A (**93**), obejmującą 31 etapów. Produkt końcowy otrzymał z całkowitą wydajnością równą 3% [52]. Związek ten znajduje zastosowanie jako insektycyd (Schemat 10).



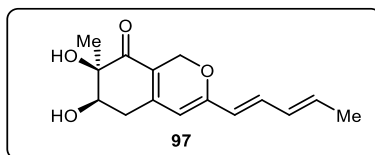
Schemat 10. Wykorzystanie reakcji RC w syntezie Spinosyn A
Scheme 10. Use of the RC reaction in the synthesis of Spinosyn A

Amri wykorzystał reakcję RC do otrzymania estru metylowego sarkomycyny (**94**), wykazującego działanie przeciwnowotworowe na komórki rakowe jelita grubego [53]. Corey opracował syntezę Salinosporamidu A (**95**), charakteryzującego się wysoką aktywnością przeciwko wielu liniom komórek nowotworowych [54]. Jeon i Han przeprowadzili pierwszą totalną syntezę (12 etapów) jednego z alkaloidów Securinega - Flueggeanine C (**96**) wykazującą obiecującą aktywność w leczeniu ostrej białaczki szpikowej oraz znajdującą zastosowanie w terapiach anty-HIV [55-57] (Rysunek 13).



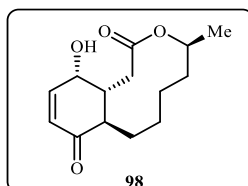
Rysunek 13. Przykłady związków naturalnych otrzymanych za pomocą reakcji RC
 Figure 13. Examples of natural compounds obtained using the RC reaction

Sorensen i jego zespół [58] opracowali metodę otrzymywania (+)-harzifilonu (**97**), który jest inhibitorem HIV-1 Rev. Zastosowanie łagodnych warunków reakcji (chloroform, temperatura pokojowa) oraz III-rzędowego katalizatora DABCO pozwoliło im uzyskać produkt z 70% wydajnością (Rysunek 14).



Rysunek 14. Wzór (+)-harzifilonu
 Figure 14. Structure of (+)-harziphilone

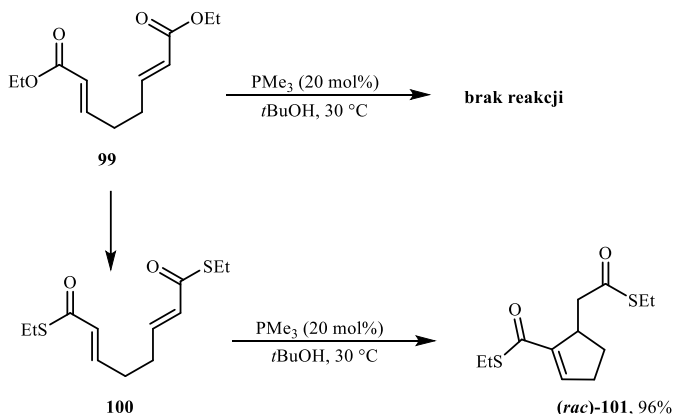
Miller [59], który rozpoczął badania nad asymetrycznym wariantem reakcji Rauhuta-Currier, opublikował pracę opisującą ścieżkę syntetyczną dla Sch 642305 (**98**), związku wyizolowanego z *Penicillium verrucosum*, który hamuje bakteryjną prymazę DNA (Rysunek 15). Autor uzyskał oczekiwany produkt z 86% wydajnością, stosując tributylfosfinę jako nukleofil.



Rysunek 15. Wzór Sch 642305
 Figure 15. Structure of Sch 642305

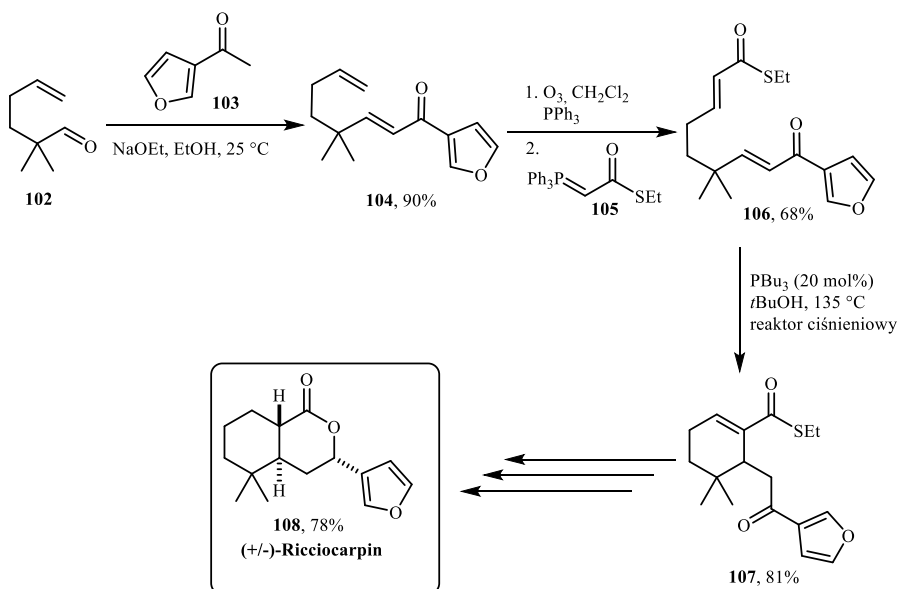
Krische, autor reakcji wewnątrzcząsteczkowej z wykorzystaniem PBU_3 podczas prowadzonych badań, podobnie jak inni autorzy, napotkał ograniczenie w reakcji RC – substraty z dwoma ugrupowaniami diestrowymi nie ulegały cyklizacji w zależności od zastosowania różnych warunków i katalizatorów.

Autor zaproponował rozwiązanie tego problemu – wymianę grup estrowych na tioestrowe. Dzięki temu otrzymał produkt reakcji RC z 96% wydajnością (Schemat 11) [60].



Schemat 11. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja RC zaproponowana przez Krische
 Scheme 11. Intramolecular RC reaction proposed by Krische

Nie bez powodu Krische przedstawił rozwiązanie powyższego problemu – stanowiło ono bowiem niewątpliwą pomoc podczas kilkietapowej syntezy Ricciocarpin A (**108**), otrzymanego z 78% wydajnością. (Schemat 12). Związek ten wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowe.



Schemat 12. Synteza Ricciocarpin A zaproponowana przez Krische
 Scheme 12. Synthesis of Ricciocarpin A proposed by Krische

Reakcja Rauhuta-Currier (RC) stanowi istotny element współczesnej syntezy organicznej, pozwalając na tworzenie nowych wiązań C-C w wyniku sprzężonej addycji Michaela pomiędzy dwoma α,β -nienasyconymi fragmentami. Proces ten obejmuje zarówno wewnątrzcząsteczkowe, jak i międzycząsteczkowe warianty, co umożliwia różnorodne zastosowania w budowie bardziej złożonych struktur organicznych. Od czasu jej odkrycia była szeroko badana, szczególnie w kontekście opracowania enancjoselektywnych wariantów, co otworzyło nowe możliwości w syntezie związków biologicznie aktywnych.

Niewątpliwie tytułowa reakcja wyróżnia się na tle innych metod prowadzących do tworzenia się nowego wiązania węgiel-węgiel. Może być ona katalizowana zarówno przez niechiralne aminy i fosfiny, jak i chiralne organokatalizatory (np. pochodne tiomocznika lub związki fosforowe). Ten dualizm pozwala na elastyczność w projektowaniu reakcji i wprowadza możliwość wyboru różnych warunków. Wiele opisanych przykładów pokazuje, że reakcję można również prowadzić w wysoce kontrolowany stereoselektywny sposób, co pozwala na uzyskanie produktów o wysokiej enancjoselektywności. Jest to duża zaleta w porównaniu do wielu innych reakcji C-C, które często wymagają bardziej złożonych systemów katalitycznych lub wieloetapowych strategii do osiągnięcia podobnego poziomu kontroli stereochemicznej. Stosunkowo łagodne warunki czynią ją bardziej ekologiczną w porównaniu do wielu innych reakcji C-C, które wymagają stosowania wysokich temperatur, mocnych zasad lub kwasów, czy metali przejściowych. To wszystko sprawia, że jest ona bardzo przydatnym narzędziem w syntezie organicznej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1968, **41**, 2815.
- [2] A. B. Baylis, M.E.D. Hillman, German Patent 2155113, 1972.
- [3] Y. Wei, M. Shi, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 6659.
- [4] N. Skrzypczak, K. Pyta, W. Bohusz, A. Leśniewska, M. Gdaniec, P. Ruskowski, W. Schilf, F. Bartl, P. Przybylski, *J. Org. Chem.*, 2023, **88**, 9469.
- [5] D. Łowicki, P. Przybylski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, **235**, 114303.
- [6] P. Banachowicz, Sz. Buda, J. Młynarski, *Org. Chem.*, 2018, **83**, 11269.
- [7] M. Rauhut, H. Currier, US Patent 3074999, 1963, 2.
- [8] M. Baizer, J. Anderson, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 1357.
- [9] J. D. McClure, *J. Org. Chem.*, 1970, **9**, 3045.
- [10] Y. Q. Li, G. D. Xu, Z. Z. Huang, *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 2487.
- [11] D. Stevanović, J. Bugarinović, M. Pešić, A. Todosijević, G. A. Bogdanović, I. Damljanović, *RSC Adv.*, 2021, **11**, 36208.
- [12] D. Basavaiah, V. Gowriswarl, T. K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4591.
- [13] W. Liu, J. Zhou, C. Zheng, X. Chen, H. Xiao, Y. Yang, Y. Guo, G. Zhao, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 1768.
- [14] S. E. Drewes, N. D. Emslie, N. Karodia, *Synth. Commun.*, 1990, **20**, 1915.

- [15] A. K. Jha, H. Inani, S. Easwar, *Results Chem.*, 2022, **4**, 1.
- [16] I. Hwu, G. Hakimelahi, T. Ghoul, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **33**, 6469.
- [17] N. Bania, B. Mondal, S. Ghosh, S. C. Pan, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 4304.
- [18] P. Shanbhag, P. R. Nareddy, M. Dadwal, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4867.
- [19] F. S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 2404.
- [20] L. C. Wang, A. L. Luis, K. Agapiou, H. Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 2402.
- [21] P. M. Brown, N. Käppel, P. J. Murphy, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1100.
- [22] E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könnig, R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4116.
- [23] S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178.
- [24] V. d. G. Oliveira, M. F. d. C. Cardoso, L. d. S. M. Forezi, *Catalysts*, 2018, **8**, 605.
- [25] E. Reyes, L. Prieto, A. Milelli, *Molecules*, 2023, **28**, 271.
- [26] C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 5784.
- [27] S. Osuna, A. Dermenci, S. J. Miller, K. N. Houk, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 14245.
- [28] C. Aroyan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 256.
- [29] P. S. Selig, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2148.
- [30] E. Marqués-López, R.P. Herrera, T. Marks, W.C. Jacobs, M. Christmann, *Synthesis*, 2013, **45**, 1016.
- [31] S. Takizawa, M. Sako, K. Kishi, M. Shigenobu, G. Vo-Thanh, H. Sasai, *Chem. Pharm. Bull.*, 2017, **65**, 997.
- [32] W. Yao, X. Dou, S. Wen, J. Wu, J. J. Vittal, Y. Lu, *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 1.
- [33] X. N. Zhang, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 6271.
- [34] F. I. Hu, Y. Wei, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 736.
- [35] S. Takizawa, T. M. N. Nguyen, A. Grossmann, D. Enders, H. Sasai, *Angew. Chem.*, 2012, **51**, 5423.
- [36] R. J. H. Scanes, O. Grossmann, A. Grossmann, D. R. Spring, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2462.
- [37] J. J. Gong, T. Z. Li, K. Pan, X. Y. Wu, *Chem. Comm.*, 2011, **47**, 1491.
- [38] K. Li, Z. Jin, W. L. Chan, Y. Lu, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 8810.
- [39] X. Zhou, H. Nie, X. Liu, X. Long, R. Jiang, W. Chen, *Catal. Commun.*, 2019, **121**, 78.
- [40] X. Su, W. Zhou, Y. Li, J. Zhang, *Angew. Chem.*, 2015, **127**, 6978.
- [41] S. Bae, C. Zhang, R. M. Gillard, D. W. Lupton, *Angew. Chem.*, 2019, **58**, 13370.
- [42] V. Pitchumani, M. Breugst, D. W. Lupton, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 9413.
- [43] A. Buchcic-Szychowska, S. Leśniak, M. Rachwalski, *Symmetry*, 2022, **14**, 1631.
- [44] A. F. Keppler, R. A. Gariani, D. G. Lopes, J. Comasseto, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 2181.
- [45] J. Comasseto, P. A. Gariani, J. L. Princival, A. A. dos Santos, F. K. Zinn, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 2929.
- [46] G. Całka-Kuc, S. Buda, *AppliedChem*, 2022, **2**, 59.
- [47] X. Dong, L. Liang, E. Li, Y. Huang, *Angew. Chem.*, 2015, **54**, 1621.
- [48] M. Tao, W. Zhou, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 3347.
- [49] C. Qin, Y. Liu, Y. Yu, Y. Fu, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 1304.
- [50] S. Li, Y. Liu, B. Huang, T. Zhou, H. Tao, Y. Xiao, L. Liu, J. Zhang, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 2805.
- [51] T. C. Kang, L. P. Wu, Q. W. Yu, X. Y. Wu, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 6509.
- [52] D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *PNAS*, 2004, **101**, 11955.
- [53] H. Amri, M. Rambaud, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 7381.
- [54] L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 6230.
- [55] S. Jeon, S. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6302.
- [56] S. Jeon, J. Park, S. Han, *Synlett*, 2017, **28**, 2353.

- [57] J. Park, S. Jeon, G. Kang, J. Lee, M. H. Baik, S. Han, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 1398.
- [58] L. M. Stark, K. Pekari, E. J. Sorensen, K. C. Nicolaou, *PNAS*, 2004, **101**, 12064.
- [59] A. Dermenci, P. S. Selig, R. A. Domaal, K. A. Spasov, K. S. Anderson, S. Miller, *J. Chem. Sci.*, 2011, **2**, 1568.
- [60] K. Agapiou, M. Krische, *J. Org. Lett.*, 2003, **5**, 1737.

Praca wpłynęła do Redakcji 7 października 2024 r.

OD MOFÓW „W PIGUŁCE” DO PIGUŁEK W MOFIE - PRZEWODNIK TEORETYCZNO-PRAKTYCZNY

METAL-ORGANIC FRAMEWORKS IN A NUTSHELL— THEORETICAL AND PRACTICAL GUIDE

**Marzena Pander^{1,2,*}, Natalia Skalecka¹, Julia Prus¹,
Oliwia Stani¹, Wojciech Bury^{1,*}**

¹*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski, ul. F. Joliot-Curie 14,
50-383 Wrocław*

²*Department of Chemistry and Nanoscience, Ewha Womans University,
Seoul 03760, Republic of Korea*

**e-mail: marzena.pander@ewha.ac.kr, wojciech.bury@uwr.edu.pl*

***Praca dedykowana jest Pani Profesor Annie Trzeciak
z okazji 70-tych urodzin***

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Materiały porowate a sieci MOF

1.1. Sposoby klasyfikacji materiałów porowatych i podstawowe definicje

2. Czym zajmuje się chemia retikularna?

2.1. Budowa i nazewnictwo materiałów MOF

2.2. Budowa sieci MOF w ujęciu topologicznym

2.3. Od solwatów do elastycznych sieci MOF - generacje porowatych polimerów koordynacyjnych

3. Cyrkonowe sieci metaliczno-organiczne

3.1. Synteza modulowana a wiązalność węzłów cyrkonowych

3.1.1. Sieci MOF z 12-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

3.1.2. Sieci MOF z 8-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

3.1.3. Sieci MOF z 6-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

3.1.4. Sieci MOF z 4-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

3.2. Strategie funkcjonalizacji cyrkonowych sieci MOF

3.2.1. Przyłączenie ligandów niestrukturalnych i wymiana łączników

3.2.2. Post-syntetyczne modyfikacje węzłów w sieciach Zr-MOF

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr Marzena Pander w 2018 roku ukończyła studia magisterskie realizowane na Uniwersytecie Wrocławskim i Uniwersytecie w Sassari (*summa cum laude*). W 2023 roku uzyskała stopień doktora w dyscyplinie nauki chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego, a pracę badawczą dotyczącą post-syntetycznych modyfikacji materiałów Zr-MOF realizowała pod opieką prof. Wojciecha Burego. W tym samym roku rozpoczęła też staż podoktorski w zespole badawczym prof. Hoi Ri Moon w Korei Południowej, gdzie zajmuje się projektowaniem hierarchicznych i responsywnych materiałów porowatych opartych na sieciach MOF. Osiągnięcia naukowe dr Pander były wielokrotnie nagradzane, m.in. poprzez przyznanie stypendium Start dla wybitnych młodych naukowców ufundowanego przez Fundację na rzecz Nauki Polskiej (FNP).



<https://orcid.org/0000-0003-1681-1353>

Natalia Skalecka jest uczennicą ostatniej klasy Liceum Ogólnokształcącego nr XIII we Wrocławiu. Jest finalistką i laureatką licznych konkursów i olimpiad, w tym Ogólnopolskiej Olimpiady Chemicznej, oraz stypendystką Krajowego Funduszu na rzecz Dzieci. Od kwietnia 2023 roku realizuje staż w zespole prof. W. Burego, gdzie bierze udział w badaniach dotyczących cyrkonowych sieci MOF, które zawierają motyw porfiryny.

Julia Prus jest absolwentką Liceum Ogólnokształcącego im. św. Jadwigi Królowej w Kielcach. Od 2022 roku realizuje studia licencjackie na kierunku Chemia Medyczna na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W 2023 roku dołączyła do zespołu prof. W. Burego, gdzie bada żelowe i monolityczne materiały MOF.

Oliwia Stani w 2022 roku ukończyła studia licencjackie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego na kierunku Chemia Medyczna. Obecnie jest na II roku studiów magisterskich na tym samym wydziale, gdzie pod opieką prof. W. Burego realizuje pracę dyplomową dotyczącą cyrkonowych sieci metaliczno-organicznych typu rdzeń-powłoka. Jej praca licencjacka dotycząca hydrofobowych sieci MOF została nagrodzona w I edycji Konkursu 3W: woda, wodór, węgiel.

Dr hab. inż. Wojciech Bury, prof. UWr ukończył studia magisterskie w 2004 roku na kierunku technologia chemiczna na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej. Na WCh PW podjął studia doktoranckie w grupie prof. dr. hab. Janusza Lewińskiego i pod jego kierunkiem w 2008 roku obronił rozprawę doktorską. W 2009 roku rozpoczął pracę na PW jako adiunkt, a w latach 2011-2014 przebywał na stażu naukowym w Northwestern University w zespole prof. Josepha T. Huppa, gdzie rozpoczął swoją przygodę naukową z sieciami MOF. Od 2016 roku realizuje się naukowo i dydaktycznie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Za swoje największe osiągnięcie naukowe uważa opracowanie syntezy materiału NU-1000.



<https://orcid.org/0000-0002-8207-1384>

ABSTRACT

The design, synthesis, and characterization of novel materials with unique properties represent an important field of modern chemistry. Metal-Organic Frameworks (MOFs) [1], a class of porous coordination polymers, exemplify such innovative materials. Despite their initial discovery less than 30 years ago, the field of MOFs has expanded rapidly, and is represented now by over 100 000 different structures [2]. The precise design of organic and inorganic building blocks (metal nodes and organic linkers), which can be regarded as chemical Lego® bricks, enables the realization of an almost limitless array of structural architectures, limited only by the imagination of a chemist. This versatility offers the potential to create advanced materials with tailored properties for specific applications, which include sorption and separation processes [3], heterogeneous catalysis [4], drug delivery [5], sensing [6] or energy storage [7].

The aim of this tutorial review is to explore and highlight key aspects of modern porous materials, with a particular focus on MOFs. Basic definitions and classification of this class of materials are provided, alongside an overview of its dynamic development in recent years. The structural composition of these materials is discussed in relation to the principles of reticular chemistry, including nomenclature and topological representations. The increasing complexity within this field and the evolution of MOFs is addressed through the introduction of their generations. The main part of this paper focuses on Zr-based MOFs, a distinctive group known for their unique stability and structural versatility, as well as the ability to endure various post-synthetic modifications. The broad spectrum of their applications, from controlled drug delivery to highly efficient heterogeneous catalysis, is presented to showcase the main achievements in this area.

This review aims to highlight how advancements in MOF research are paving the way for new developments in material science, encouraging readers for further in-depth exploration of this compelling area of modern chemistry.

Keywords: porous materials, metal-organic frameworks, coordination chemistry, sorption, post-synthetic modification

Słowa kluczowe: materiały porowate, sieci metaliczno-organiczne, chemia koordynacyjna, sorpcja, modyfikacje post-syntetyczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AA	– kwas octowy
ACPA	– kwas 4,4'-azobis(4-cyjanowalerianowy)
AIM	– metoda osadzania warstw atomowych prowadzona na materiałach MOF (ang. <i>atomic layer deposition in MOF</i>)
ALD	– technika osadzania warstw atomowych (ang. <i>atomic layer deposition</i>)
AlMe ₃	– trimetyloglin
BA	– kwas benzoesowy
BET	– Brunauer-Emmett-Teller
BiPy	– 4,4'-bipirydyna
COF	– porowate sieci kowalencyjne (ang. <i>covalent organic framework</i>)
CSD	– strukturalna baza danych Cambridge (ang. <i>Cambridge Structural Database</i>)
dabco	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DIFP	– diizopropylodifluorofosforan
DMAM	– metakrylan 2-(dimetyloamino)etylu
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMNP	– dimetylofosforan 4-nitrofenylu
H ₂ AZDC	– kwas azobenzeno-4,4'-dikarboksylowy
H ₂ BDC	– kwas benzeno-1,4-dikarboksylowy (kwas tereftalowy)
H ₂ BDP	– 1,4-bis(1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)benzen
H ₂ BPDC	– kwas bifenylo-4,4'-dikarboksylowy
H ₃ BTC	– kwas benzeno-1,3,5-trikarboksylowy
H ₂ BTP	– 1,3,5-tri(1 <i>H</i> -pirazol-4-ilo)benzen
H ₄ TBAPy	– kwas 1,3,6,8-tetrakis(<i>p</i> -benzoesowy)pirenu
H ₄ TCP	– tetrakis(4-karboksyfenyl)porfiryne
H ₃ TMTB	– kwas 4,4',4''-(2,4,6-trimetylobenzeno-1,3,5-triyl)tribenzoesowy
H ₂ TPDC	– kwas <i>p</i> -terfenylo-4,4''-dikarboksylowy
H ₂ TPDC-Me	– kwas 2',5'-dimetylo-[1,1':4,1''-terfenylo]-4,4''-dikarboksylowy
H ₄ TPTC	– kwas [1,1':4,1''-terfenylo]-3,3'',5,5''- tetrakarboksylowy
H ₂ TZDC	– kwas 4,4'-(1,2,4,5-tetrazyno-3,6-diyl)dibenzoesowy
HKUST	– Hong Kong University of Science and Technology
HOF	– sieć organiczna oparta na wiązaniach wodorowych (ang. <i>hydrogen-bonded organic framework</i>)
HSAB	– teoria twardych i miękkich kwasów i zasad
IEDDA	– reakcja Dielsa-Aldera o odwróconym zapotrzebowaniu elektronowym
IUPAC	– Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej
JUK	– Jagiellonian University in Kraków
lp	– duże pory (ang. <i>large pores</i>)
2-Melm	– 2-metyloimidazol
MIL	– Matériaux de l' Institut Lavoisier
MMA	– metakrylan metylu
MOF	– sieć metaliczno-organiczna (ang. <i>metal-organic framework</i>)
MOP	– klatka metaliczno-organiczna (ang. <i>metal-organic polyhedron</i>)
np	– małe pory (ang. <i>narrow pores</i>)
NPM	– niekowalencyjny materiał porowaty (ang. <i>noncovalent porous material</i>)
NU	– Northwestern University
OMIM	– mikroporowate cząsteczki organiczne (ang. <i>organic molecules of intrinsic microporosity</i>)
P4CA	– kwas 4-pirydynokarboksylowy

PCN	– koordynacyjna sieć porowata (ang. <i>porous coordination network</i>)
PCP	– porowaty polimer koordynacyjny (ang. <i>porous coordination polymer</i>)
PIM	– mikroporowaty polimer organiczny (ang. <i>polymer of intrinsic microporosity</i>)
POC	– porowata klatka organiczna (ang. <i>porous organic cage</i>)
PSM	– modyfikacja post-syntetyczna (ang. <i>post-synthetic modification</i>)
RSCR	– strukturalna baza znanych topologii (ang. <i>Reticular Chemistry Structure Resource</i>)
SALE	– wymiana łącznika organicznego w obecności rozpuszczalnika (ang. <i>solvent-assisted linker exchange</i>)
SALI	– inkorporacja liganda w obecności rozpuszczalnika (ang. <i>solvent-assisted ligand incorporation</i>)
SAMI	– insercja metalu w obecności rozpuszczalnika (ang. <i>solvent-assisted metal insertion</i>)
SBU	– drugorzędowa jednostka budulcowa (ang. <i>secondary building unit</i>)
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
UAM	– Uniwersytet im. Adama Mickiewicza
UiO	– Uniwersytet i Oslo
UWr	– Uniwersytet Wrocławski
ZnEt ₂	– dietylocynk
Zr-MOF	– cyrkonowa sieć metaliczno-organiczna

WPROWADZENIE

Materiały porowate zawierają wolne przestrzenie w swojej strukturze, które mogą być wypełnione cząsteczkami gości, np. gazów lub innych małych cząsteczek. W przyrodzie obserwuje się bogactwo materiałów o porowatej budowie, na przykład: kości, tkanki roślinne, porowate formacje skalne czy delikatne struktury owoców. Czerpiąc inspirację z natury, chemia eksperymentalna i inżynieria materiałowa podejmują próby odwzorowania tych interesujących form. Warto podkreślić, że węgle aktywne, porowate krzemionki czy zeolity to materiały, które odkryto w przyrodzie, na długo zanim opracowano metody ich syntezy w laboratorium [8].

Obecnie można zaobserwować bardzo dynamiczny rozwój obszarów badawczych, których celem jest otrzymywanie nowych klas materiałów porowatych takich jak: sieci metaliczno-organiczne (ang. *metal-organic framework*, MOF) [9], porowate sieci kowalencyjne (ang. *covalent organic framework*, COF) [10] czy mikroporowate polimery organiczne (ang. *polymer of intrinsic microporosity*, PIM) [11]. **Sieci metaliczno-organiczne** są w czołówce odkryć chemii materiałowej, a ponad 100 tysięcy struktur krystalicznych tego typu, zdeponowanych w strukturalnej bazie danych Cambridge (CSD), dobrze obrazuje potencjał rozwoju tej grupy materiałów [2]. Poprzez odpowiedni dobór elementów budulcowych – molekularnych klocków LEGO®, możliwe jest precyzyjne zaprojektowanie struktury polimeru koordynacyjnego, dzięki czemu można otrzymać sieci MOF o określonej porowatości, rozmieszczeniu centrów sorpcyjnych czy katalitycznych. Szerokie możliwości projektowania tych materiałów oraz ich dalszej funkcjonalizacji pozwalają spełniać wymagania współczesnych zastosowań. Istotnym wyzwaniem, związanym z możliwością szerokiego wykorzystania tych materiałów jest opracowanie skalowalnych metod syntezy, które nie tylko powinny być opłacalne ekonomicznie, ale przede wszystkim przyjazne dla środowiska [12].

Niniejsza praca przeglądowa została oparta na rozprawie doktorskiej dr Marzeny Pander pt. *Post-syntetyczna funkcjonalizacja wybranych sieci metaliczno-organicznych do zastosowań sorpcyjnych oraz katalitycznych w ujęciu eksperymentalnym i obliczeniowym* wykonanej w Zespole Katalizy i Chemii Koordynacyjnej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego i wyróżnionej przez Radę Dyscypliny Nauki Chemiczne.

1. MATERIAŁY POROWATE A SIECI MOF

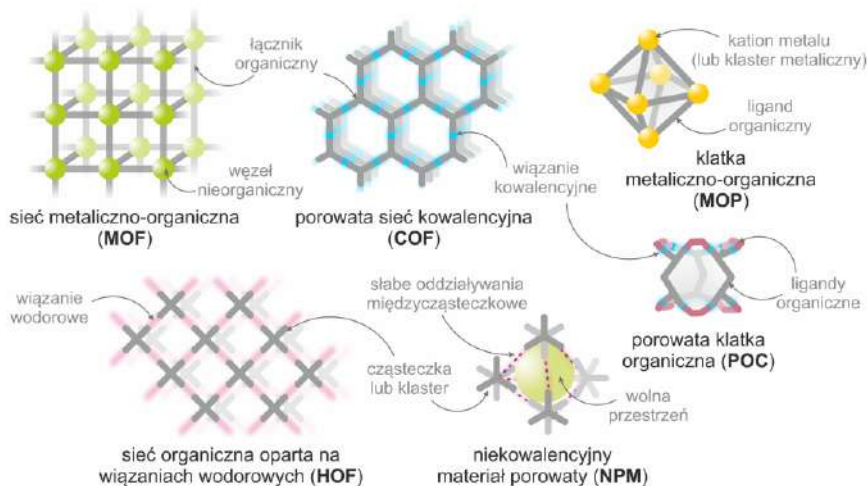
Materiały porowate stanowią liczną grupę materiałów o różnorodnej budowie i unikalnych właściwościach, dzięki czemu znalazły wiele zastosowań. Ich bardzo rozwinięta powierzchnia, selektywna adsorpcja czy obecność centrów aktywnych są wykorzystywane w procesach sorpcji, separacji [3] i w katalizie [4]. Jednak na przestrzeni ostatnich dwóch dekad, ten obszar badawczy nieustannie pokazuje nowe możliwości aplikacyjne, obejmujące na przykład kontrolowane dostarczanie leków [5], wykrywanie substancji [6], czy magazynowanie energii [7].

1.1. SPOSOBY KLASYFIKACJI MATERIAŁÓW POROWATYCH I PODSTAWOWE DEFINICJE

Najprostszy system klasyfikacji materiałów porowatych oparty jest na analizie rozmiaru porów. W takim ujęciu wyróżnia się materiały mikroporowate (o średnicy porów mniejszej od 2 nm), mezoporowate (średnica porów od 2 do 50 nm) oraz makroporowate (średnica porów większa od 50 nm) [13]. Innym sposobem podziału materiałów porowatych jest uwzględnienie składu chemicznego oraz budowy elementów strukturalnych (np. materiały nieorganiczne, organiczne lub nieorganiczno-organiczne) czy sposobie uporządkowania atomów (materiały amorficzne, krystaliczne) [14]. Z kolei, biorąc pod uwagę charakter oddziaływań pomiędzy elementami budulcowymi, wyróżnić można materiały oparte na wiązaniach kowalencyjnych (koordynacyjnych), jonowych, wiązaniach wodorowych czy oddziaływaniach niekowalencyjnych (rys. 1). Takie sposoby klasyfikacji są na tyle ogólne, że mogą być stosowane łącznie, ponieważ tworzą duże zbiory z częściami wspólnymi.

Do klasycznych przykładów syntetycznych materiałów porowatych zalicza się krzemionki [15,16], zeolity [17,18] czy porowate węgle [19]. Materiały te znalazły wiele zastosowań i są inspiracją do dalszych poszukiwań bardziej zaawansowanych układów modułarnych, których strukturę można projektować i modyfikować, dopasowując do pożądanego zadania. W ciągu ostatnich trzech dekad [20] osiągnięcia w dziedzinie chemii materiałowej pozwoliły na otrzymanie między innymi **porowatych polimerów organicznych**, takich jak PIM i COF, oraz porowatych polimerów koordynacyjnych (ang. *porous coordination polymer*, PCP) [21], w tym materiałów MOF. Jednak nie tylko układy polimeryczne mogą wykazywać porowatość, czego dobrym przykładem są struktury klatkowe, które mogą być oparte zarówno na wiązaniach koordynacyjnych, czyli **klatki metaliczno-organiczne** (ang. *metal-organic polyhedra*, MOP) [22], jak i na wiązaniach kowalencyjnych – **porowate klatki organiczne** (ang. *porous organic cages*, POC) [23]. Kooperatywne oddziaływania niekowalencyjne mogą również prowadzić do stabilizowania struktur porowatych, określanymi mianem **niekowalencyjnych materiałów porowatych** (ang. *noncovalent porous materials*, NPM) [24]. Spośród nich bardzo oryginalną grupę stanowią **mikroporowate cząsteczki organiczne** (ang. *organic*

mole cules of intrinsic microporosity, OMIM), w których makroskopowa porowość substancji jest efektem odpowiedniego kształtu pojedynczej cząsteczki [25]. Wybrane przykłady omawianych materiałów, ilustrujące różnice w ich budowie przedstawiono na rysunku 1.



Rysunek 1. Schematyczne przedstawienie wybranych przykładów materiałów porowatych wraz z opisem ich budowy, obejmujące materiały MOF, COF i HOF (sieć oparta na wiązańach wodorowych), klatki metaliczno-organiczne i organiczne oraz materiał NPM

Figure 1. Schematic illustration of selected examples of porous materials (with the description of their composition) which include MOF, COF, hydrogen-bonded organic framework (HOF), two types of cages – MOP and POC, and noncovalent porous material (NPM)

Otrzymywanie nowych materiałów wymaga bieżącej adaptacji i modyfikacji terminologii przyjętej w środowisku naukowym. W kontekście tematyki poruszanej w niniejszej pracy, szczególnie ważne wydaje się przedstawienie definicji sieci MOF oraz ich miejsca w obszarze polimerów koordynacyjnych. Tego niełatwego zadania podjął się w 2013 roku specjalny zespół roboczy powołany przez Międzynarodową Unię Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC) [26]. Jako rezultat przeprowadzonych dyskusji, opublikowane zostały rekomendacje [27], które pozwoliły na precyzyjne zdefiniowanie pojęć: polimer koordynacyjny, sieć koordynacyjna, porowaty polimer koordynacyjny i sieć metaliczno-organiczna. Zaczynając od najbardziej ogólnej definicji - **polimer koordynacyjny** utworzony jest z powtarzających się jednostek budulcowych (powiązanych ze sobą wiązańami koordynacyjnymi) i rozbudowuje się w jednym, dwóch lub trzech wymiarach. W obrębie tej klasy materiałów można wyróżnić **sieci koordynacyjne**, stanowiące układy 2- lub 3-wymiarowe, w których przynajmniej w jednym z kierunków powtarzające się jednostki budulcowe związane są ze sobą wiązańami koordynacyjnymi. W konsekwencji, **sieć metaliczno-organiczna** [28,29] (znana również jako sieć metalo-organiczna [30,31]) to sieć koordynacyjna, która zawiera w swojej budowie ligandy organiczne oraz potencjalnie wykazuje obecność wolnych

przestrzeni (porów). W odróżnieniu zatem od tej definicji, **porowaty polimer koordynacyjny**, jest siecią koordynacyjną, która zawiera pory, jednak nie ma ograniczeń związanych z rodzajem jednostek budulcowych. Można zatem przyjąć, że materiały MOF stanowią podklasę porowatych polimerów koordynacyjnych, jednak często oba te terminy stosowane są zamiennie. Warto również wspomnieć, że na ogół sieci MOF wykazują w swojej budowie wysokie uporządkowanie przestrzenne i dlatego występują w formie krystalicznej. Bardziej szczegółowemu omówieniu budowy tych materiałów poświęcony jest kolejny rozdział tej pracy.

2. CZYM ZAJMUJE SIĘ CHEMIA RETIKULARNA?

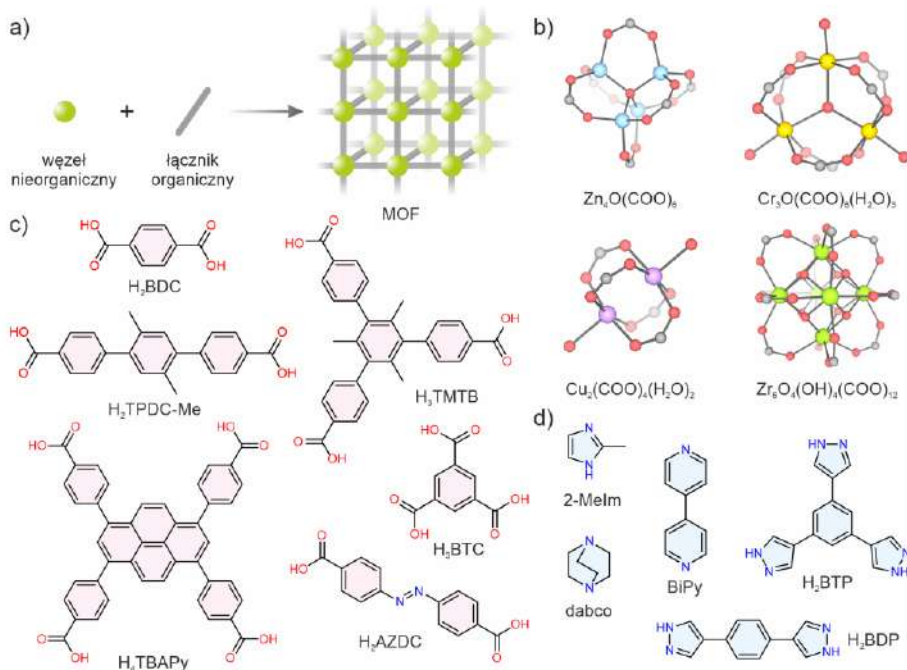
Odpowiednio dobrane prekursory kationów metali oraz ligandy organiczne o zaprojektowanej budowie i geometrii pozwalają przewidzieć możliwą strukturę końcową materiału MOF [32]. Taka możliwość projektowania budowy sieci metaliczno-organiczných stała się podstawą tzw. **chemii retikularnej** (ang. *reticular chemistry*) [33]. Terminu tego po raz pierwszy użył O. M. Yaghi i zdefiniował go jako badania nad łączeniem wybranych podjednostek molekularnych poprzez silne wiązania (koordynacyjne lub kowalencyjne) prowadzące do otrzymania złożonych sieci. Chemia retikularna obejmuje zatem projektowanie i syntezę sieci MOF, jak i materiałów COF, w tym również projektowanie hipotetycznych sieci MOF [34,35].

2.1. BUDOWA I NAZEWNICTWO MATERIAŁÓW MOF

W budowie sieci MOF wyróżnia się **węzły** (jednostki nieorganiczne) i **łączniki** (jednostki organiczne), które połączone są ze sobą wiązaniami koordynacyjnymi (rys. 2a). Węzłami mogą być pojedyncze kationy metali, jak również bardziej złożone fragmenty strukturalne - klastry metaliczne, określane mianem **drugorzędowych jednostek budulcowych** (ang. *secondary building unit*, SBU) [9]. Szczególnie zastosowanie tych drugich pozwoliło w znaczący sposób poprawić stabilność otrzymywanych sieci MOF, pozwalając na otrzymanie materiałów wykazujących trwałą porowatość (nawet po usunięciu cząsteczek rozpuszczalnika, rys. 4b). Klasycznymi przykładami jednostek SBU są przedstawione na rys. 2b struktury wybranych karboksylanów metali przejściowych, które obejmują $Zn_4O(COO)_6$, $Cu_2(COO)_4(H_2O)_2$, $Cr_3O(COO)_6$, $Zr_6O_4(OH)_4(COO)_{12}$. Wymienione jednostki budulcowe stanowią składowe odpowiednio takich materiałów jak MOF-5 [36], HKUST-1 [37], MIL-101 [38] i UiO-66 [39]. Ogromna różnorodność materiałów MOF obejmuje także przykłady struktur, które oparte są na pierwiastkach bloku s, p czy f, które przedstawiają oryginalne motywy koordynacyjne [40].

Łącznikami organicznymi są cząsteczki będące zasadami Lewisa, które posiadają w swojej budowie co najmniej dwie grupy funkcyjne zdolne do koordynowania do wybranych centrów metalicznych [9]. Często związki te charakteryzują się wysoką symetrią i sztywnością wprowadzaną dzięki obecności pierścieni aromatycznych, co poprawia stabilność tworzonej sieci MOF. Z kolei odpowiedni dobór wielkości łączni-

ków pozwala na kontrolę rozmiaru porów w materiale. Dzięki wykorzystaniu metod syntetycznych chemii organicznej możliwe jest wprowadzanie dodatkowych grup funkcyjnych do struktury łączników, co pozwala na modyfikację i dostrojenie właściwości materiału MOF do konkretnych potrzeb. W efekcie możliwe jest precyzyjne projektowanie budowy i właściwości fizykochemicznych sieci MOF do konkretnych zastosowań. Przykłady struktur łączników organicznych przedstawiono na rysunku 2, które obejmują kwasy di-, tri- oraz tetrakarboksylowe (rys. 2c), a także przykłady *N*-donorowych ligandów obejmujących pochodne cyklicznych diamin, imidazolanów czy pirydyny (rys. 2d).



Rysunek 2. a) Schemat budowy materiału MOF. b) Struktury reprezentatywnych węzłów nieorganicznych. c) Struktury wybranych łączników (kwasy karboksylowe); H_2BDC – kwas benzeno-1,4-dikarboksylowy (kwas tereftalowy), $H_2TPDC-Me$ – kwas 2',5'-dimetylo-[1,1':4,1''-terfenylo]-4,4''-dikarboksylowy, H_4TBAPy – kwas 1,3,6,8-tetrakis(*p*-benzoesowy)pirenu, H_3TMTB – kwas 4,4',4''-(2,4,6-trimetylobeznezno-1,3,5-triyl)tribenzoesowy, H_3BTC – kwas benzeno-1,3,5-trikarboksylowy, H_2AZDC – kwas azobenzene-4,4'-dikarboksylowy. d) Przykłady *N*-donorowych łączników organicznych; 2-Melm – 2-metyloimidazo, dabco – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan, BiPy – 4,4'-bipirydyna, H_2BTP – 1,3,5-tri(*1H*-pirazol-4-ilo)benzen, H_2BDP – 1,4-bis(*1H*-pirazol-4-ilo)benzen

Figure 2. a) Schematic representation of MOF and its building units. b) Structures of representative inorganic nodes. c) Selected structures of organic linkers based on carboxylic acids; H_2BDC – benzoic-1,4-dicarboxylic acid (terephthalic acid), $H_2TPDC-Me$ – 2',5'-dimethyl-[1,1':4,1''-terphenyl-4,4''-dicarboxylic acid, H_4TBAPy – 1,3,6,8-tetrakis(*p*-benzoic acid)pyrene, H_3TMTB – 4,4',4''-(2,4,6-trimethylbenzene-1,3,5-triyl)tribenzoic acid, H_3BTC – benzeno-1,3,5-tricarboxylic acid, H_2AZDC – azobenzene-4,4'-dicarboxylic acid. d) Examples of *N*-donor organic linkers; 2-Melm – 2-methylimidazole, dabco – 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, BiPy – 4,4'-bipyridine, H_2BTP – 1,3,5-tri(*1H*-pyrazol-4-yl)benzene, H_2BDP – 1,4-bis(*1H*-pyrazol-4-yl)benzene

Powszechnie przyjętym stało się nazywanie materiałów MOF oryginalnymi akronimami, które utworzone są z liter wskazujących jednostkę naukową, gdzie po raz pierwszy otrzymano dany materiał. Przykłady tego sposobu nazewnictwa obejmują między innymi wspomniane wcześniej materiały HKUST-1 (HKUST = **H**ong **K**ong **U**niversity of **S**cience and **T**echnology), MIL-101 (MIL = **M**atériaux de l'**I**nstitut **L**avoisier), UiO-66 (UiO = **U**niversitetet i **O**slo), ale również JUK-8 (JUK = **J**agiellonian **U**niversity in **K**raków) [41] i UAM-1 (Uniwersytet **A**dama **M**ickiewicza) [42]. Ten system został rozszerzony na inne klasy materiałów porowatych takich jak WUT-1 (**W**arsaw **U**niversity of **T**echnology) [43] czy UW-1 (University of **W**rocław) [44], które są przykładami wcześniej wspomnianych materiałów typu NPM.

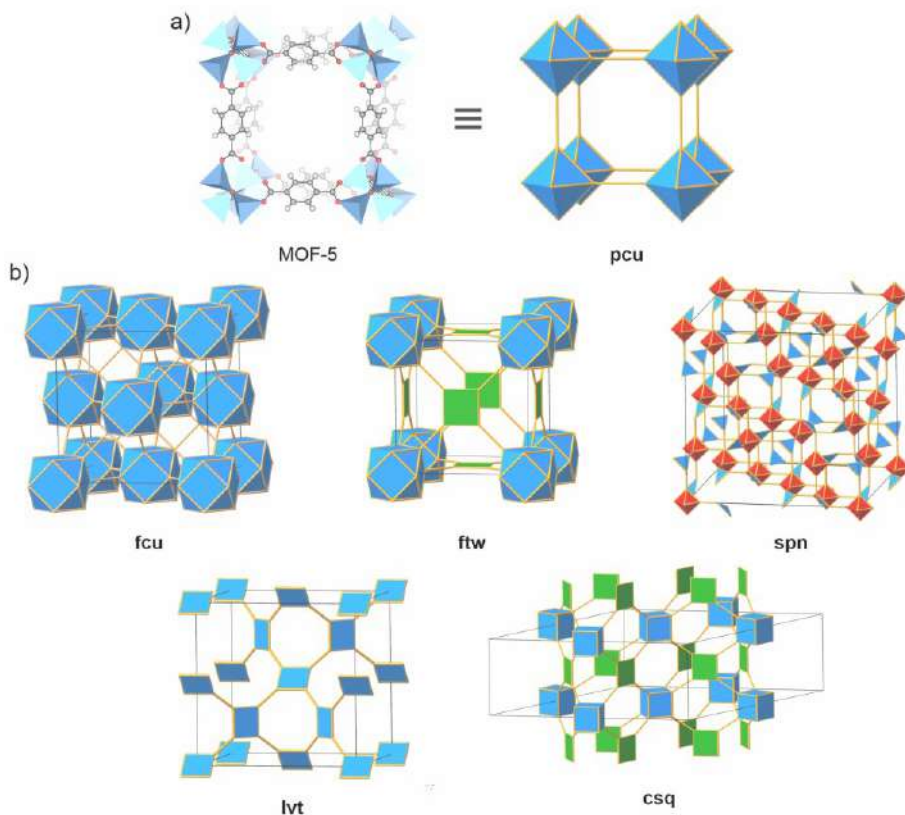
2.2. BUDOWA SIECI MOF W UJĘCIU TOPOLOGICZNYM

Poprawny opis i klasyfikacja materiałów inicjują poszukiwania jednoznacznych analogii strukturalnych, co w przypadku 3-wymiarowych sieci krystalicznych wymaga szczególnej wyobraźni przestrzennej. Budowa przestrzenna sieci krystalicznych polimerów koordynacyjnych może być poddana analizie topologicznej ich **sieci prostych**, utworzonych poprzez połączenie pierwotnych **węzłów sieci** prostymi **łącznikami** (ang. *nodes and links*). Taki sposób analizy opracował w 1954 roku A. Wells [45], a jego koncepcja została dostosowana do bardziej złożonych struktur MOF. Otrzymana w ten sposób uproszczona sieć może być opisana trójliterowym kodem, który zazwyczaj pochodzi od występujących w naturze minerałów o danej topologii, na przykład **dia** (diament, ang. *diamond*) czy **qtz** (kwarc, ang. *quartz*). Ta metodologia została szczegółowo opisana przez M. O’Keeffego [46], a także V. Blatova i D. Proserpio [47], i stanowi obecnie spójny system klasyfikacji strukturalnej sieci MOF [48,49].

Symetria i wiązalność zarówno węzłów, jak i łączników, determinują końcową topologię sieci MOF. Na przykład, materiał MOF-5 reprezentowany jest w topologii **pcu** (sieć regularna prymitywna, ang. *primitive cubic*), którego sieć utworzona jest z 6-wiązalnych węzłów o geometrii oktaedrycznej oraz 2-wiązalnych łączników liniowych (rys. 3a). Ten sam łącznik (anion tereftalanowy) w połączeniu z 12-wiązalnym węzłem cyrkonowym prowadzi do powstania materiału UiO-66, któremu przypisana jest topologia **fcu** (sieć regularna ściennie centrowana, ang. *face-centered cubic*, rys. 3b). Z kolei materiał MOF-808 jest reprezentowany w topologii **spn** (sieć prosta równoległościenna, ang. *simple parallelepiped net*, rys. 3b), a materiał NU-1000 w topologii **csq** (sieć sześciennie-kwadratowa, ang. *cube-and-square*, rys. 3b). Wykorzystanie topologicznego opisu sieci MOF umożliwia uproszczenie modeli przestrzennych tych złożonych struktur oraz ich klasyfikację. Dzięki temu dostarczana jest informacja o geometrii i charakterze porowatości materiałów MOF, co ma również znaczenie w kontekście ich stabilności i właściwości sorpcyjnych [51].

Na podstawie systematycznej analizy struktur sieci MOF została utworzona strukturalna baza znanych topologii - RSCR (ang. *Reticular Chemistry Structure Resource*), która zawiera obecnie ponad 3900 pozycji i jest dostępna pod adresem

<https://rcsr.anu.edu.au/>. Baza RCSR jest aktualizowana, a dostęp do niej pozostaje otwarty. Powstało także wiele narzędzi automatyzujących analizę topologii sieci na podstawie struktury krystalicznej materiału, jak na przykład programy ToposPro [52] lub SYSTRE [53], które są dostępne na zasadzie oprogramowania *freeware*.



Rysunek 3. a) Struktura materiału MOF-5 wraz z uproszczoną reprezentacją jej sieci w topologii **pcu**. b) Wybrane topologie sieci Zr-MOF, które omawiane są w kolejnych rozdziałach.

Rysunek sieci krystalicznej materiału MOF-5 przygotowano na podstawie struktury krystalicznej zdeponowanej w bazie CSD (kod: EDUSIF), przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zn (jasnoniebieski), O (czerwony), C (szary), H (biały). Reprezentacje sieci w wybranych topologiach zaczerpnięto z materiałów F. Hoffmanna [50] (za zgodą autora)

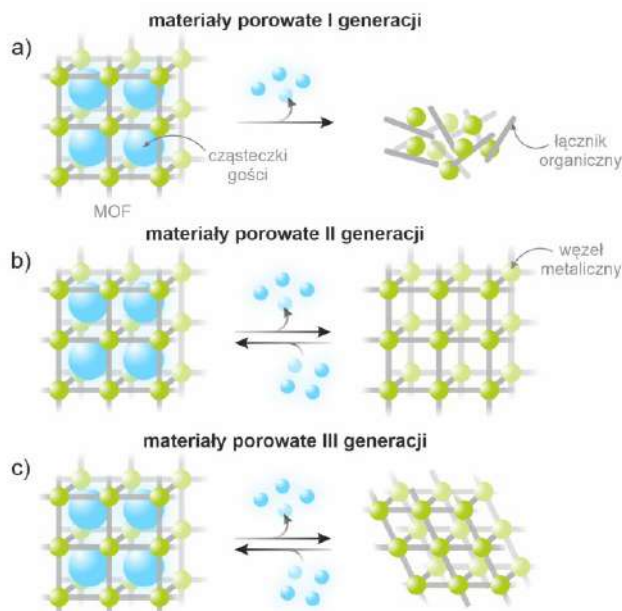
Figure 3. a) Crystal structure of MOF-5 and simplified model of its network in **pcu** topology. b) Selected network topologies of Zr-MOFs discussed in next chapters.

Crystallographic data of MOF-5 was obtained from CSD (code: EDUSIF), color code: Zn (light blue), O (red), C (grey), H (white). The network topologies were reproduced with permission from [50]. Copyright 2024 Frank Hoffmann

2.3. OD SOLWATÓW DO ELASTYCZNYCH SIECI MOF - GENERACJE POROWATYCH POLIMERÓW KOORDYNACYJNYCH

Porowatość w materiałach krystalicznych odnosi się do obecności pustych przestrzeni w strukturze, które są dostępne dla innych cząsteczek. W tym kontekście **porowatość wirtualną** należy rozumieć jako potencjalną wolną przestrzeń, która może być zwolniona po usunięciu cząsteczek gości obecnych w sieci. Należy zwrócić uwagę, że sam proces desolwatacji może spowodować destabilizację sieci krystalicznej i jej degradację. **Porowatość konwencjonalna** wyznaczana jest eksperymentalnie, po usunięciu cząsteczek gości. W tym procesie struktura sieci krystalicznej może w różnym stopniu zostać zaburzona, co zostało szerzej omówione poniżej [54].

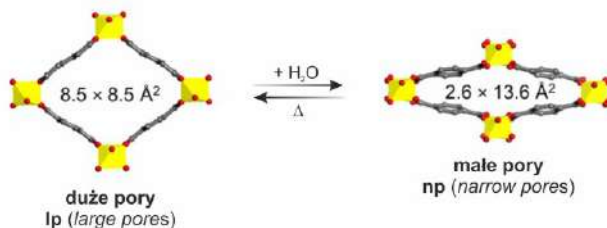
S. Kitagawa zaproponował podział porowatych polimerów koordynacyjnych na **trzy generacje** [55], co schematycznie zobrazowano na rysunku 4. Ta klasyfikacja determinowana jest obserwowaną stabilnością sieci oraz możliwością zachodzenia przemian fazowych, w odpowiedzi na proces desolwatacji. **Materiały pierwszej generacji** ulegają nieodwracalnym zmianom strukturalnym, które prowadzą do ich amorfizacji i utraty porowatości, gdy **cząsteczki-goście** zostaną usunięte z systemu porów (rys. 4a). Tę grupę można rozpatrywać jako solваты, w których cząsteczki gości (najczęściej rozpuszczalnika) stanowią strukturalny element kryształu. **Materiały drugiej generacji**, dzięki stabilnej sieci krystalicznej, po usunięciu cząsteczek gości zachowują porowaty charakter (rys. 4b). W tym przypadku cząsteczki rozpuszczalnika nie stanowią strukturalnego elementu sieci. Materiały te mogą być poddawane wielokrotnym procesom adsorpcji i desorpcji bez obserwowalnych zmian strukturalnych. Dzięki sztywnej i regularnej strukturze materiały drugiej generacji znajdują zastosowanie jako sита molekularne, które pozwalają na separację mieszanin adsorbatów pod względem ich kształtu i wielkości [56]. **Materiały trzeciej generacji** wykazują elastyczność sieci, przez co ulegają transformacjom strukturalnym (rys. 4c) w odpowiedzi na różnego rodzaju bodźce zewnętrzne, na przykład na zmianę temperatury, ciśnienia czy rodzaju cząsteczek gości [57]. Obserwowana w ten sposób **responsywność** sieci MOF może być wykorzystana m. in. w procesach separacyjnych, katalizie heterogenicznej czy biomedycynie, ale również w projektowaniu różnego rodzaju czujników i sensorów [58].



Rysunek 4. Trzy generacje materiałów MOF wg klasyfikacji S. Kitagawy

Figure 4. Three generations of MOFs according to the classification of S. Kitagawa

Pionierskim przykładem odwracalnej przemiany strukturalnej sieci jest materiał MIL-53, czyli tereftalan chromu(III) [59]. Struktura tego materiału może ulegać „przełączeniu” pomiędzy dwoma stanami różniącymi się wielkością porów **lp** (duże pory, ang. *large pores*) i **np** (małe pory, ang. *narrow pores*) w odpowiedzi na zmianę temperatury i solwatację sieci (rys. 5). Zjawisko to zostało opisane jako „efekt oddychania”, który stanowił inspirację do dalszych poszukiwań materiałów tego typu i spowodował ogromne zainteresowanie badaniami dynamiki w sieciach MOF [60,61].



Rysunek 5. Schematyczne przedstawienie „efektu oddychania” materiału MIL-53(Cr) [62]

Figure 5. Schematic representation of the „breathing effect” of the MIL-53(Cr) [62]

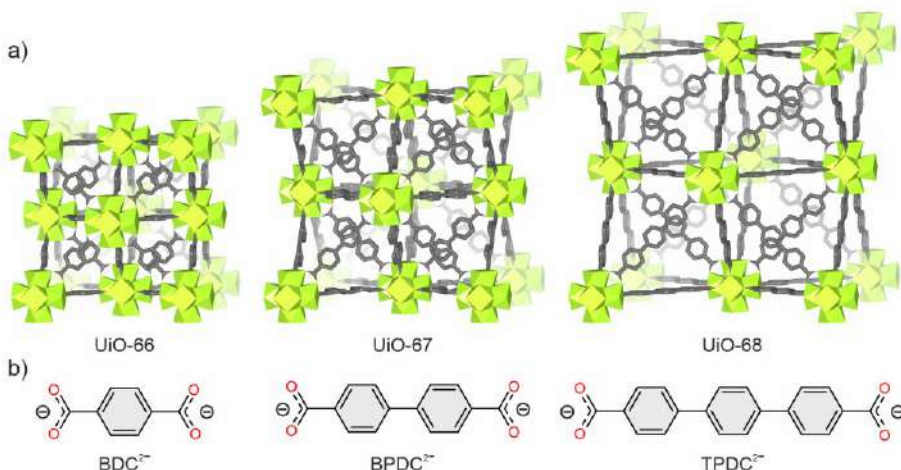
Obecnie wiodące badania elastycznych sieci MOF prowadzi zespół S. Kaskela z Uniwersytetu Technicznego w Dreźnie, które obejmują takie materiały jak DUT-8 [63], gdzie zaobserwowano odwracalne przemiany strukturalne, DUT-49 [64,65] wykazujący ujemną adsorpcję metanu, czy DUT-163 [66], w którym zaobserwowano efekt koopera-

tywnego oddychania inicjowanego światłem. Badania nad dynamiką materiałów MOF w obecności różnych cząsteczek gości prowadzi również zespół D. Matogi z Uniwersytetu Jagiellońskiego, w którym otrzymano elastyczne materiały takie jak JUK-8 [41] czy JUK-20 [67]. W przypadku cyrkonowych sieci MOF efekt oddychania zaobserwowano już w 2015 roku dla sieci NU-1105 [68] przez P. Derię i współpracowników.

3. CYRKONOWE SIECI METALICZNO-ORGANICZNE

Jednym z głównych czynników decydujących o stabilności sieci MOF jest siła wiązania pomiędzy kationem metalu a łącznikiem organicznym [69]. Łączniki karboksylanowe, które w myśl teorii twardych i miękkich kwasów i zasad (HSAB) są twardymi zasadami, tworzą trwałe połączenia z kationami takimi jak Cr^{3+} , Al^{3+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Hf^{4+} (twarde kwasy) [70]. W tej grupie ogromnym zainteresowaniem cieszą się cyrkonowe sieci MOF (Zr-MOF), ze względu na ich szczególną stabilność chemiczną i termiczną oraz możliwość post-syntetycznej funkcjonalizacji [71].

W 2008 roku K. P. Lillerud wraz ze współpracownikami przedstawił serię cyrkonowych sieci UiO-6x ($x = 6, 7, 8$, rys. 6) [39]. Te pionierskie badania stały się impulsem do projektowania i syntezy innych sieci Zr-MOF. Materiały serii UiO-6x oparte są na węzłach oksocyrkonowych $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{12+}$, zawierających kationy Zr^{4+} oraz mostkujące aniony $\mu_3\text{-O}^{2-}$ i $\mu_3\text{-OH}^-$. Taka jednostka strukturalna może być połączona z 12 grupami karboksylanowymi ($\mu_2\text{-COO}^-$). Sieci UiO-6x charakteryzują się wysoką porowatością i dużą trwałością struktury, ulegając rozkładowi termicznemu dopiero w temperaturze powyżej 540 °C [72].



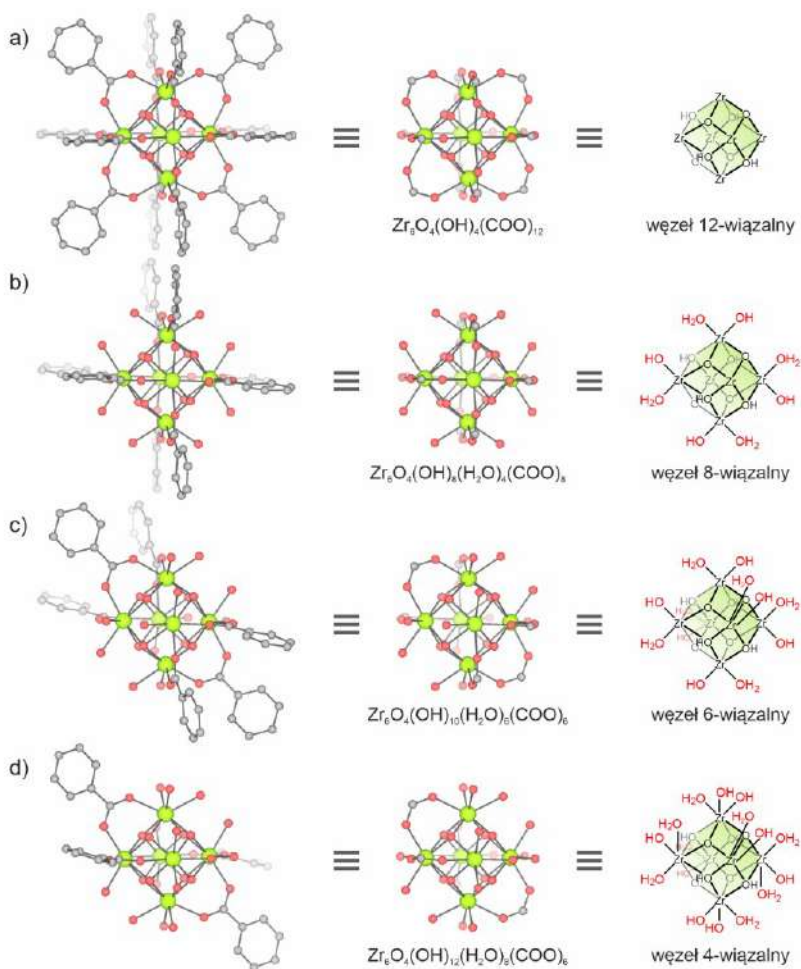
Rysunek 6. a) Budowa sieci krystalicznych i b) łączników organicznych materiałów UiO-66, UiO-67 i UiO-68, przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zr (zielony), O (czerwony), C (szary), (atomy H pominięto dla przejrzystości rysunku). Rysunek został przygotowany na podstawie struktur krystalicznych zdeponowanych w bazie CSD (kody: RUBTAK, WIZMAV i UVAHIK, odpowiednio dla UiO-66, UiO-67 i UiO-68)

Figure 6. a) Crystal structures and b) organic linkers of UiO-66, UiO-67 and UiO-68; color code: Zr (green), O (red), C (grey), and H omitted for clarity. Crystallographic data were obtained from CSD, codes of UiO-66, UiO-67 and UiO-68 were RUBTAK, WIZMAV and UHAVIK, respectively.

3.1. SYNTEZA MODULOWANA A WIĄZALNOŚĆ WĘZŁÓW CYRKONOWYCH

Procesowi krystalizacji sieci MOF sprzyja odwracalność reakcji przyłączania łączników do centrów metalicznych, dzięki czemu możliwa jest reorganizacja jednostek budulcowych syntezowanej struktury. Otrzymywany jest w ten sposób bardziej stabilny termodynamiczny produkt reakcji, zamiast często amorficznego produktu kinetycznego [73,74]. Ze względu na wspomnianą wcześniej wysoką stabilność wiązania Zr-O, synteza krystalicznych sieci Zr-MOF nie zachodzi w podobnych warunkach, jak przykładowo dla materiałów opartych na miedzi czy cynku. W celu spowolnienia procesu krystalizacji sieci Zr-MOF, w ich syntezie stosuje się na ogół **modulatory**, czyli kwasy monokarboksylowe, które dodawane są w dużym nadmiarze molowym w stosunku do pozostałych reagentów. Często stosowanymi modulatorami są kwas benzoesowy (BA) [75] i jego pochodne [76,77], kwas mrówkowy (FA) [78], kwas octowy (AA) [79], kwas trifluorooctowy (TFA) [80], ale również pochodne aminokwasów [81] i wiele innych [82]. Odpowiedni dobór modulatora pozwala nie tylko uzyskać materiał o poprawionej krystaliczności, ale również umożliwia kontrolę wielkości i morfologii powstających krystalitów, co stanowi ważny element optymalizacji procesu syntezy sieci Zr-MOF.

Wykorzystanie modulatorów w syntezie Zr-MOF pozwala także uzyskać materiały, w których węzły oksocykonowe są połączone z mniejszą niż 12 liczbą grup karboksylanowych pochodzących od łącznika. W związku z tym wprowadzono termin **wiązalności węzłów** (rys. 7), który określa liczbę grup karboksylanowych pochodzących od łącznika i skoordynowanych do węzła oksocykonowego. Stąd też w przypadku sieci UiO-6x (rys. 6) mówi się o 12-wiązalnych węzłach oksocykonowych, natomiast w materiale NU-1000 (rys. 9) - o węzłach 8-wiązalnych, ponieważ skoordynowane są przez 8 grup karboksylanowych łącznika TBAPy⁴⁺. Wolne miejsca koordynacyjne węzłów o niższej wiązalności zajmowane są przez **ligandy niestrukturalne**, którymi mogą być cząsteczki modulatora stosowane podczas syntezy materiału MOF lub grupy hydroksylowe czy cząsteczki wody [83,84].

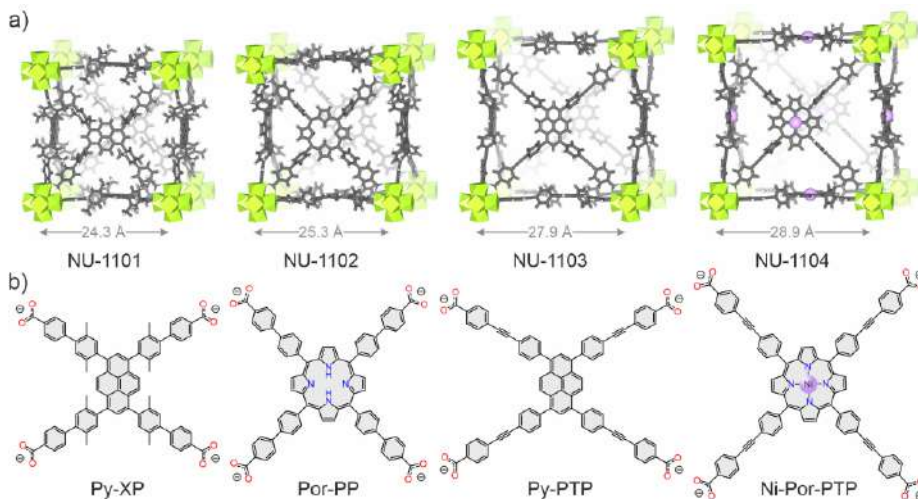


Rysunek 7. Budowa węzłów cyrkonowych o różnej wiązalności: a) węzeł 12-wiązalny, b) węzeł 8-wiązalny, c) węzeł 6-wiązalny, d) węzeł 4-wiązalny; przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zr (zielony), O (czerwony), C (szary)

Figure 7. Structures of Zr-nodes with different connectivity: a) 12-connected node, b) 8-connected node, c) 6-connected node and d) 4-connected node; color code: Zr (green), O (red), C (grey)

3.1.1. Sieci MOF z 12-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

Sieci MOF oparte na węzłach cyrkonowych, które skoordynowane są przez 12 grup karboksylanowych, stanowią liczną podgrupę materiałów Zr-MOF. W zależności od symetrii i wiązalności łącznika organicznego, struktury tych materiałów mogą być reprezentowane w różnych topologiach, z najbardziej rozpoznawalnymi przykładami topologii **fcu**, w której krystalizują materiały UiO-6x (rys. 6a) oraz topologii **ftw** w przypadku sieci NU-110x (rys. 8a).



Rysunek 8. a) Budowa sieci krystalicznych i b) łączników organicznych materiałów NU-1101, NU-1102, NU-1103 i NU-1104, przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zr (zielony), O (czerwony), C (szary), H (biały). Rysunek został przygotowany na podstawie struktur krystalicznych zdeponowanych w bazie CSD (kody: WUHCIN, JOZWIG, WUHCUZ i WUHDAG odpowiednio dla NU-1101, NU-1102, NU-1103 i NU-1104)

Figure 8. a) Crystal structures and b) organic linkers of NU-1101, NU-1102, NU-1103 and NU-1104; color code: Zr (green), O (red), C (grey), H (white). Crystallographic data were obtained from CSD, codes of NU-1101, NU-1102, NU-1103 and NU-1104 were WUHCIN, JOZWIG, WUHCUZ and WUHDAG, respectively

Struktury materiałów UiO-6x ($x = 6, 7, 8$) przedstawione zostały na rysunku 6a, a łącznikiem organicznym w tych materiałach jest liniowy dikarboksylan, którego długość wzrasta począwszy od tereftalanu (BDC^{2-}) w UiO-66, przez bifenylo-4,4'-dikarboksylan (BPDC^{2-}) w UiO-67, aż po *p*-terfenylo-4,4''-dikarboksylan (TPDC^{2-}) w materiale UiO-68 (rys. 6b) [39]. W konsekwencji, wraz ze wzrostem długości łącznika organicznego, wzrasta odległość między sąsiednimi węzłami, co zwiększa również dostępną wolną przestrzeń w materiale. Wykorzystując zasady chemii retikularnej powstało wiele izostrukuralnych sieci MOF, które oparte były na pochodnych wyjściowych łączników organicznych serii UiO-6x [85,86]. Przykładowo, wykorzystanie kwasu 2-aminotereftalowego prowadzi do powstania materiału UiO-66-NH₂, który jest izostrukuralny z siecią UiO-66. Takie podejście syntetyczne pozwala na systematyczne

badania wpływu podstawników w łącznikach organicznych na właściwości sorpcyjne wobec różnych gazów [87]. Ponadto, materiał UiO-66-NH₂ często traktowany jest jako układ modelowy, w którym grupa aminowa może być dalej modyfikowana [88].

Interesującymi przykładami sieci MOF z 12-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi są materiały NU-110x (x = 1, 2, 3, 4) otrzymane w zespole J. T. Huppa w 2015 roku [89]. Łączniki wykorzystane w syntezie tych materiałów oparte są na motywie pirenu lub porfiryny o wydłużonych ramionach zakończonych grupami karboksylanowymi (rys. 8b). Takie połączenie węzłów i łączników o wysokiej symetrii i wiązalności prowadzi do powstania izoretikularnych sieci o topologii **ftw** (rys. 8a). Warto zaznaczyć, że seria sieci NU-110x wyróżnia się rekordowymi wartościami powierzchni BET, która dla materiału NU-1103 wynosi aż 5646 m²·g⁻¹ [89]. Co ciekawe, materiały tej serii okazały się być bardzo obiecującymi adsorbentami do magazynowania wodoru [90].

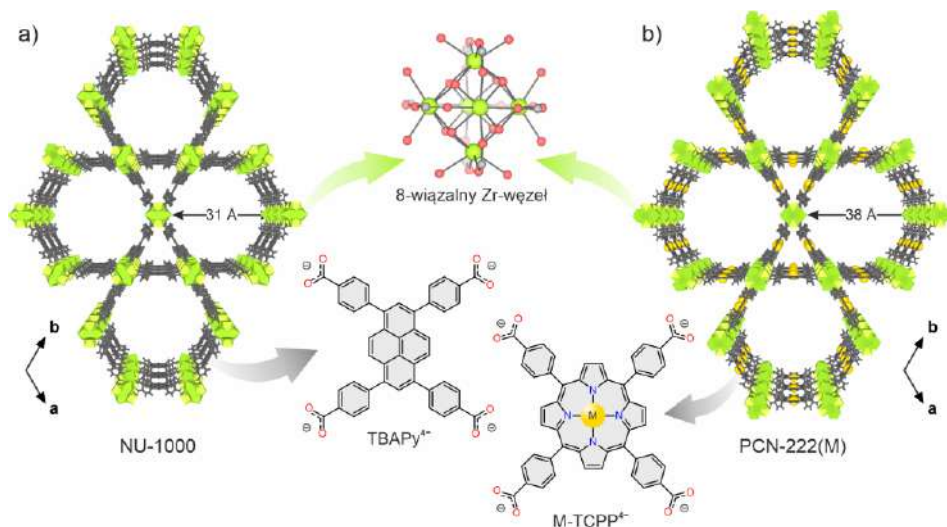
3.1.2. Sieci MOF z 8-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

Materiały Zr-MOF oparte na węzłach o niższej wiązalności (rys. 7b-d) stanowią interesującą grupę materiałów porowatych o intrygujących strukturach, które dodatkowo wykazują predyspozycje do ich dalszych funkcjonalizacji. Pionierskim reprezentantem materiałów Zr-MOF opartych na 8-wiązalnych węzłach oksocyrkonowych jest sieć NU-1000 (rys. 9a) [75]. Materiał ten otrzymano po raz pierwszy w zespole J. T. Huppa w 2013 roku i jest on oparty na anionach 1,3,6,8-tetrakis(*p*-benzoesanowych)pirenu (TBAPy⁴⁻). W trakcie jednego z etapów protokołu syntetycznego tego materiału możliwe jest usunięcie skoordynowanych do kationów Zr⁴⁺ czterech cząsteczek kwasu benzoesowego (modulator), które zastępowane są 4 grupami OH⁻ i 4 cząsteczkami wody. W konsekwencji wzór sumaryczny materiału NU-1000 można zapisać jako Zr₆O₄(μ₃-OH)₄(OH)₄(H₂O)₄(TBAPy)₂. Budowa sieci krystalicznej tego materiału reprezentowana jest topologią **csq** i charakteryzuje się ona hierarchicznym systemem porów, na co składają się mikroporowate trójkątne klatki o średnicy 12 Å oraz mezoporowate heksagonalne kanały o średnicy 31 Å.

Chociaż materiał NU-1000 opublikowany został nieco ponad 10 lat temu, cieszy się on ogromną popularnością wśród badaczy. Połączenie zarówno bardzo dobrej stabilności, jak i dużej porowatości tego polimeru koordynacyjnego, daje duże pole do jego dalszych zastosowań. Obie te właściwości zostały wykorzystane przykładowo w badaniach prowadzonych w grupie O. Farhy, gdzie materiał NU-1000 sprawdzany był jako potencjalny doustny transporter insuliny [91]. Co więcej, materiał ten jest z powodzeniem wykorzystywany jako platforma do post-syntetycznych modyfikacji, a zagadnieniu temu poświęcony został kolejny podrozdział 3.2.

Analogiczną strukturą względem sieci NU-1000 charakteryzuje się materiał PCN-222, w którym funkcję łącznika organicznego pełni tetrakis(4-karboksyfenylo)porfiryna (TCPP⁴⁻, rys. 9b) [92]. W budowie tego materiału zaobserwować jednak można nieco większe pory, co spowodowane jest wymiarami łącznika porfiryнового. Wykorzystanie motywu porfiryny jako łącznika w sieci

PCN-222(M) pozwala na wprowadzenie do sieci MOF dodatkowych centrów metalicznych. Dzięki temu materiał ten może być wykorzystany jako efektywny katalizator heterogeniczny, np. w reakcji syntezy cyklicznych węglanów [93] lub do tworzenia sieci multimetalicznych – prekursorów katalizatorów reakcji dehydrogenacji [94].



Rysunek 9. Reprezentatywne materiały Zr-MOF oparte na 8-wiązalnych węzłach: a) NU-1000 i b) PCN-222(M), gdzie M oznacza kation metalu przejściowego, wraz z wzorami ich łączników organicznych, odpowiedni TBAPy⁴⁺ i M-TCPP⁴⁺; przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zr (zielony), O (czerwony), C (szary), H (biały), M (pomarańczowy). Rysunek został przygotowany na podstawie struktur krystalicznych zdeponowanej w bazie CSD (kody: FIFUX i BEDYEQ odpowiednio dla NU-1000 i PCN-222(M))

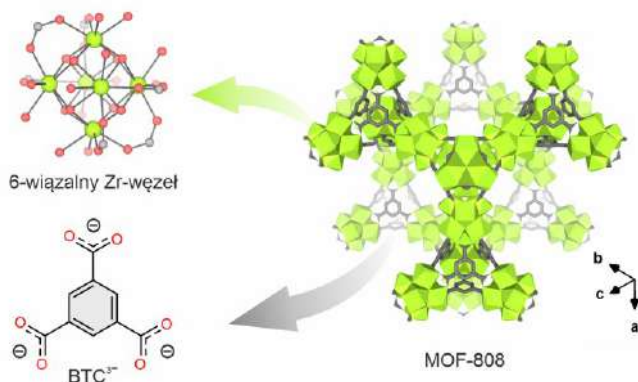
Figure 9. Representative Zr-MOFs based on the 8-connected Zr-nodes: a) NU-1000 and b) PCN-222(M), where M is a cation of transition metal, with structures of their organic linkers TBAPy⁴⁺ and M-TCPP⁴⁺, respectively; color code: Zr (green), O (red), C (grey), H (white), M (orange). Crystallographic data were obtained from CSD, codes of NU-1000 and PCN-222(M) were FIFUX and BEDYEQ, respectively

3.1.3. Sieci MOF z 6-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

Materiał MOF-808 zbudowany jest z 6-wiązalnych węzłów oksocyrkonowych, które koordynowane są przez aniony benzeno-1,3,5-trikarboksyłanowe (BTC³⁻) oraz 6 anionów mrówczanowych (ligandy niestrukturalne), pełniących funkcję modulatora w syntezie. Synteza tego materiału została opisana po raz pierwszy w 2014 roku, a jego struktura reprezentowana jest w topologii **spn** (rys. 10). Sieć MOF-808 charakteryzuje się gęstym upakowaniem węzłów nieorganicznych, a w jej budowie wyróżnić można dwa rodzaje porów: mniejsze tetraedryczne pory o średnicy 4.8 Å, oraz duże klatki o kształcie adamantanu ze średnicą 18.4 Å.

Sieć MOF-808 wykazuje znakomitą stabilność termiczną i chemiczną (w szerokim zakresie pH). Materiał ten badany był również pod kątem sorpcji pary wodnej w tempe-

raturze 25 °C, wykazując wartość sorpcji na poziomie $735 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ (co stanowi prawie 60 %mas dla tego układu) [95]. Ponadto sieć MOF-808 okazała się efektywnym heterogenicznym katalizatorem hydrolizy fosforoorganicznych gazów bojowych [96].



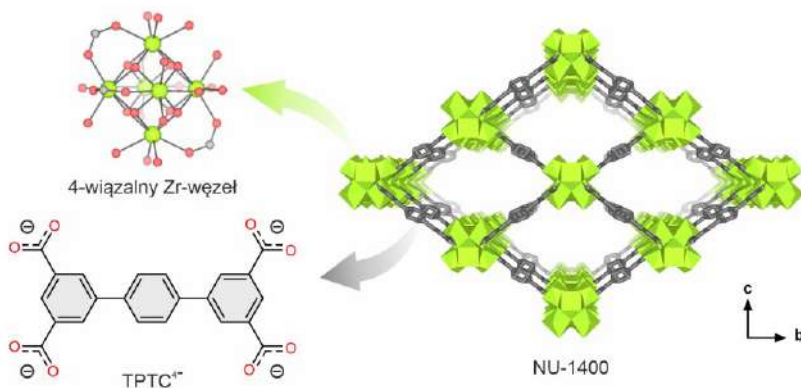
Rysunek 10. Struktura krystaliczna materiału MOF-808 wraz ze strukturami jej elementów budulcowych: 6-wiązalnego Zr-węzła i łącznika BTC³⁻; przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zr (zielony), O (czerwony), C (szary), H pominięto dla przejrzystości rysunku. Rysunek przygotowany został na podstawie struktury krystalicznej zdeponowanej w bazie CSD (kod: ZIZTAG)

Figure 10. Crystal structure of MOF-808 with structure of 6-connected Zr-node and BTC³⁻ linker; color code: Zr (green), O (red), C (gray), and H omitted for clarity. Crystallographic data was obtained from CSD (code: ZIZTAG)

3.1.4. Sieci MOF z 4-wiązalnymi węzłami cyrkonowymi

Najniższa dotąd zaobserwowana wiązalność węzłów oksocyrkonowych w materiałach Zr-MOF wynosi 4 grupy karboksylanowe (na 1 Zr-węzeł). Taki motyw strukturalny jest składową sieci NU-1400, w której łącznikiem organicznym jest anion *p*-terfenylo-3,3'',5,5''-tetrakarboxylanowy (TPTC⁴⁻, rys. 11) Sieć krystaliczna tego materiału opisana jest topologią *lvt* i charakteryzuje się występowaniem porów o średnicy około 8 Å.

Co ciekawe, sieć NU-1400 wykazuje elastyczne właściwości, co wynika z niskiej wiązalności węzłów. Mechanizm obserwowanych zmian strukturalnych związany jest ze zmianą położenia grup karboksylanowych łącznika TPTC⁴⁻, które zachodzą w odpowiedzi na zmianę temperatury oraz rodzaju cząsteczek gości zaadsorbowanych w porach. Obserwowane zmiany strukturalne prowadzą do redukcji objętości komórki elementarnej materiału NU-1400 nawet o 43%. Materiał NU-1400 wykorzystano jako katalizator hydrolizy dimetylofosforanu 4-nitrofenyłu (DMNP), który jest symulantem fosforoorganicznych środków bojowych [97].

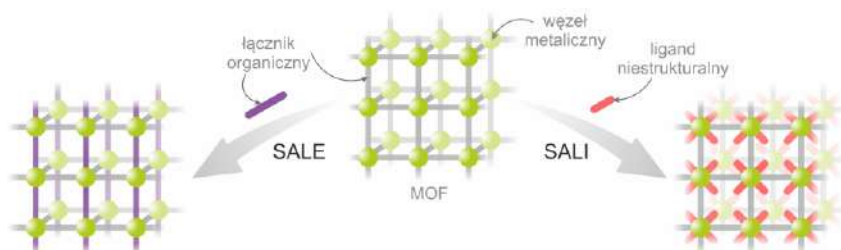


Rysunek 11. Struktura krystaliczna materiału NU-1400 wraz ze strukturami jej elementów budulcowych: 4-wiązalnego Zr-węzła i łącznika TPTC⁴⁻; przyjęte oznaczenia kolorów dla przedstawionych atomów: Zr (zielony), O (czerwony), C (szary), H pominięto dla przejrzystości rysunku. Rysunek przygotowany na podstawie struktury krystalicznej zdeponowanej w bazie CSD (kod: FINLUM)

Figure 11. Crystal structure of NU-1400 with structure of 4-connected Zr-node and TPTC⁴⁻ linker; color code: Zr (green), O (red), C (gray), and H omitted for clarity. Crystallographic data was obtained from CSD (code: FINLUM)

3.2. STRATEGIE FUNKCJONALIZACJI CYRKONOWYCH SIECI MOF

Synteza materiałów MOF odbywa się na ogół w warunkach solwotermalnych, co w pewnym stopniu ogranicza możliwość wykorzystania bardzo reaktywnych jednostek budulcowych [98]. Trudność tę można jednak pokonać wykorzystując strategię post-syntetycznej modyfikacji (PSM) sieci MOF [99]. W ogólnym ujęciu strategię tę polegają na otrzymaniu w pierwszym etapie stabilnego materiału MOF, którego budowa może być zmodyfikowana z wykorzystaniem różnego typu reakcji. Co ważne, następcze reakcje mogą być prowadzone w dużo łagodniejszych warunkach niż synteza *de novo* wyjściowego materiału, i tym samym znacznie poszerzają funkcjonalność tych materiałów [100]. Sieci Zr-MOF okazały się znakomitymi platformami do badań ich post-syntetycznych modyfikacji ze względu na swoją wysoką stabilność, a także możliwą obecność węzłów o niższej wiązalności, które koordynowane są labilnymi ligandami [101]. Wybrane przykłady zastosowań takich modyfikacji zostaną omówione poniżej.



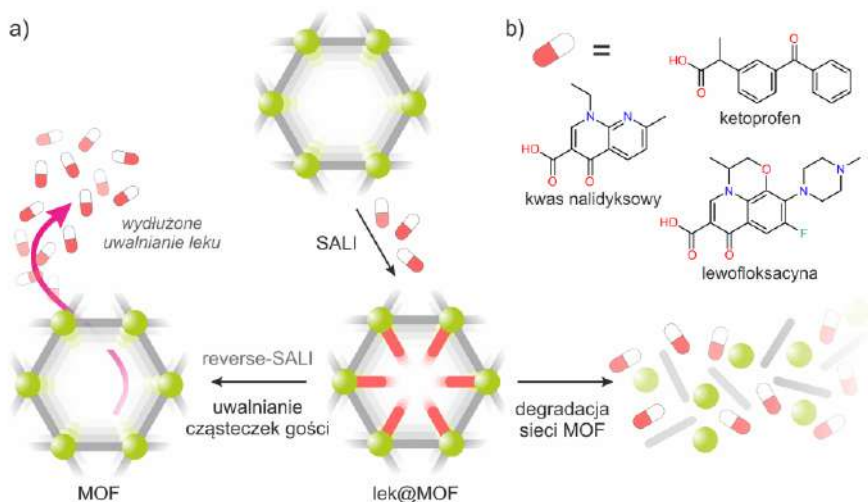
Rysunek 12. Schemat post-syntetycznych modyfikacji SALE (wymiana łączników organicznych) i SALI (przyłączenie ligandów niestrukturalnych)

Figure 12. Schematic representation of SALE (linker exchange) and SALI (incorporation of nonstructural ligands)

3.2.1. Przyłączanie ligandów niestrukturalnych i wymiana łączników

Wykorzystując węzły oksocykonowe o niższej wiązalności możliwa jest wymiana ligandów niestrukturalnych, które skoordynowane są do kationów Zr^{4+} . Ta strategia modyfikacji węzłów nieorganicznych opisana jest w literaturze jako inkorporacja liganda w obecności rozpuszczalnika (SALI, ang. *solvent-assisted ligand incorporation*, rys. 12) [102] i polega na reakcji kwasowo-zasadowej pomiędzy grupami hydroksylowymi skoordynowanymi do węzła cyrkonowego a grupą karboksylową wprowadzanego kwasu. Wykazano, że szybkość tej reakcji ściśle zależy od pK_a wprowadzanych kwasów, gdzie wyższa kwasowość wprowadzanych ligandów pozwala na wymianę ligandów o niższym pK_a , jak pokazano na przykładzie wymiany skoordynowanych do Zr-węzłów benzoesanów na aniony trifluorooctanowe [103].

Strategia SALI stanowi dogodny narzędzie łagodnej ingerencji w budowę i właściwości sieci MOF, gdzie wykorzystuje się stabilny materiał, który jest swego rodzaju „rusztowaniem” do jego dalszej funkcjonalizacji. W efekcie tego, jeden materiał może stanowić platformę do wielu jego dalszych zastosowań [104]. Zaletą modyfikacji SALI jest także szerokie spektrum ligandów niestrukturalnych, które mogą zostać wprowadzone do materiału MOF. Co więcej, tak wprowadzone ligandy mogą ulegać dalszym przekształceniom w wyniku następczych reakcji chemicznych [105].



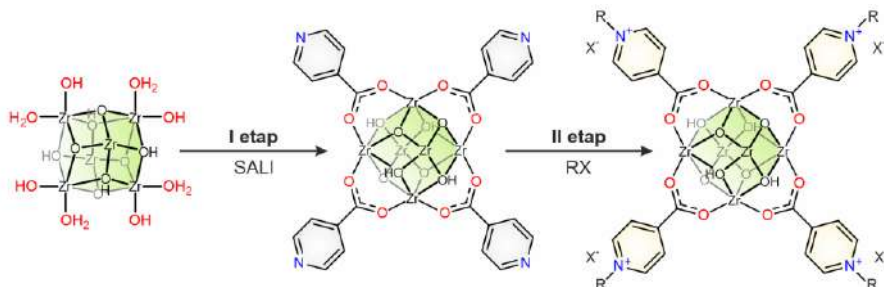
Rysunek 13. a) Schemat enkapsulacji cząstekek leków w materiale NU-1000 oraz dwie możliwe strategie ich uwalniania (w zależności od stężenia buforu PBS). b) Cząsteczki badanych leków (ketoprofen, kwas nalidyksowy oraz lewofloksacyna) [106]

Figure 13. a) Schematic representation of incorporation of drugs in NU-1000 and two possible pathways of their release (depending on the PBS buffer concentration). b) Studied drug molecules (ketoprofen, nalidixic acid and levofloxacin) [106]

Technika SALI została wykorzystana do opracowania nowego rodzaju **nośników leków** opartych na materiale NU-1000, gdzie węzły cyrkonowe tego materiału zostały skoordynowane przez cząsteczki leków oparte na kwasach karboksylowych, takich jak ketoprofen, kwas nalidyksowy czy lewofloksacyna (rys. 13b) [106]. W zależności od wielkości wprowadzanych ligandów niestrukturalnych obserwowano różną wydajność ich inkorporacji. Co więcej, przeprowadzone badania uwalniania cząstekek leków pozwoliły określić dwa możliwe sposoby dostarczania substancji aktywnej, w zależności od stężenia anionów fosforanowych w badanym buforze. Zaobserwowano, że wyższe stężenie anionów fosforanowych powoduje stopniową degradację sieci MOF, co prowadzi również do szybkiego uwolnienia cząstekek leków (rys. 13a), natomiast przy niskich stężeniach buforów fosforanowych cząsteczki leków uwalniane są wolniej poprzez ich odkoordynowanie od węzłów cyrkonowych (*reverse-SALI*, rys. 13a). Kontrolowane uwalnianie leków stanowi ważny element badań nad rozwojem współczesnych metod terapeutycznych, a materiały MOF mogą pełnić rolę inteligentnych nośników leków [107,108].

Sieci MOF znajdują również zastosowanie jako **katalizatory heterogeniczne** [4]. Przykładem jest synteza cyklicznych węglanów w oparciu o reakcję cykloaddycji ditlenku węgla do epoksydów. W. Bury i współpracownicy opracowali w 2021 roku dwuetapową strategię funkcjonalizacji węzłów cyrkonowych materiału NU-1000 (rys. 14), w celu uzyskania dwufunkcyjnych katalizatorów reakcji cykloaddycji CO₂ do epoksydów w łagodnych warunkach [109]. W pierwszym etapie opracowanej strategii prowadzono reakcję SALI, która pozwoliła na przyłączenie kwasu 4-pirydynokarboksy-

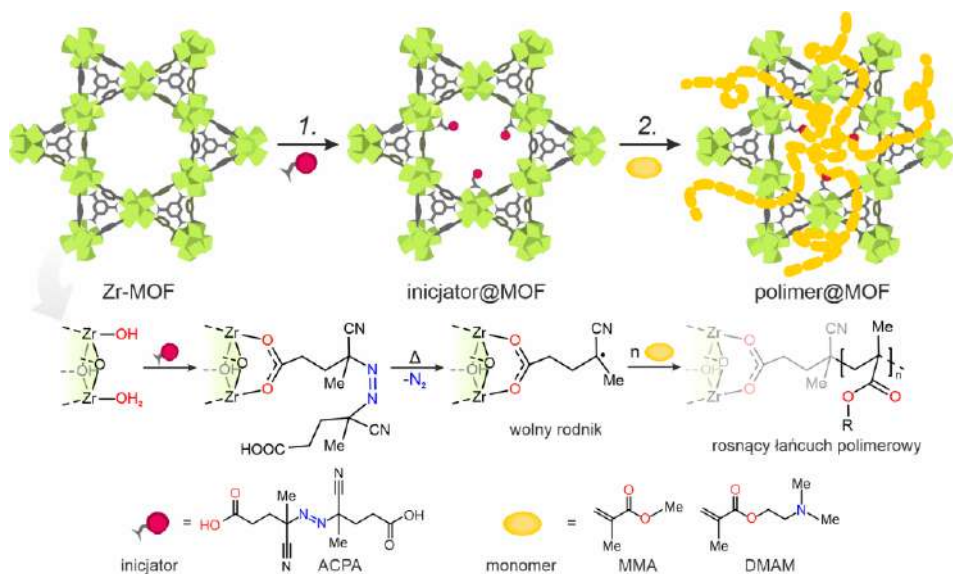
lowego (P4CA) do węzłów cyrkonowych. Następnie, w drugim etapie, grupy pirydynowe zostały alkiłowane za pomocą halogenku alkilu (RX, rys. 14). Dzięki temu otrzymano dwufunkcyjne układy katalityczne, które zawierały zarówno centra metaliczne (katalizator), jak i aniony nukleofilowe pełniące rolę kokatalizatora.



Rysunek 14. Schemat tandemowej post-syntetycznej funkcjonalizacji węzłów cyrkonowych materiału NU-1000 polegającej na skoordynowaniu niestrukturalnych ligandów (kwas 4-pirydynokarboksyłowy, *I etap*), a następnie alkiłowaniu pirydyny wybranym halogenkiem alkilu (RX = CH₃I, C₄H₉I, C₄H₉I lub C₆H₄F₉I, *II etap*) [109].

Figure 14. Schematic representation of tandem post-synthetic functionalization of Zr-nodes in NU-1000 which involves coordinating nonstructural ligands (4-pyridinecarboxylic acid, *step I*), followed by alkylation of pyridine with selected alkyl halides (RX = CH₃I, C₄H₉I, C₄H₉I, or C₆H₄F₉I, *step II*) [109].

Innym przykładem wykorzystania strategii SALI do funkcjonalizacji sieci Zr-MOF było opracowanie układów, które pełniły rolę inicjatorów wolnorodnikowej polimeryzacji wybranych monomerów akrylanowych [110]. Inicjator polimeryzacji, kwas 4,4'-azobis(4-cyjanowalerianowy) (ACPA), został post-syntetycznie skoordynowany do węzłów cyrkonowych materiałów MOF-808 oraz NU-1000 (rys. 15). Wykazano, że w materiałach inicjator@MOF w podwyższonej temperaturze mogą być wytwarzane wolne rodniki w wyniku homolitycznego rozpadu wiązania C-N (z uwolnieniem cząsteczki diazotu). Zjawisko to wykorzystano do przeprowadzenia procesu polimeryzacji wybranych monomerów, w wyniku czego uzyskano układy hybrydowe polimer@MOF. Co więcej, hybrydy polimer@MOF wykorzystano jako katalizatory hydrolizy modelowych fosforoorganicznych środków trujących. Ponadto, hybrydy te wykazały dobrą adhezję do tekstylnych włókien opartych na polipropylenie i węglu aktywnym, co umożliwiło stworzenie trójskładnikowych kompozytów polimer@MOF@tkanina. Takie kompozyty mogą znaleźć zastosowanie w produkcji odzieży ochronnej lub filtrach neutralizujących bojowe środki fosforoorganiczne [111].



Rysunek 15. Ogólny schemat zaprojektowanej strategii otrzymywania hybryd polymer@MOF przebiegającej w dwóch etapach: 1. otrzymanie materiału inicjator@MOF poprzez post-syntetyczną modyfikację węzłów cyrkonowych; 2. inicjowana temperaturą polimeryzacja wolnorodnikowa wybranych monomerów metakrylanowych w obecności materiału inicjator@MOF. ACPA = kwas 4,4'-azobis(4-cyjanowalerianowy), MMA = metakrylan metylu, DMAM = metakrylan 2-(dimetyloamino)etylu [110]

Figure 15. Scheme of designed strategy for preparation of polymer@MOF hybrids which is conducted in two steps: 1. SALI modification of Zr-nodes yielding initiator@MOF and 2. temperature-triggered free radical polymerization of selected methacrylate monomers in the presence of initiator@MOF. ACPA = 4,4'-azobis(cyanovaleric acid), MMA = methyl methacrylate, DMAM = 2-dimethylaminoethyl methacrylate [110]

Kolejną ważną metodą ingerencji w strukturę materiału MOF jest wymiana łączników organicznych, której efektywność w dużym stopniu zależy od siły wiązań koordynacyjnych tworzących daną sieć MOF. Proces ten polega na reakcji materiału MOF z łącznikiem organicznym w odpowiednim rozpuszczalniku i określany jest skrótem SALE (ang. *solvent-assisted linker exchange*, rys. 12). Ze względu na przebieg reakcji na granicy faz ciecz-ciało stałe, zaletą metody SALE jest możliwość zastosowania nadmiaru łącznika, tak aby uzyskać całkowitą wymianę odpowiedniego elementu budulcowego. Funkcjonalizacja ta została wykorzystana przykładowo w zespole C. Martí-Gastaldo w 2021 roku do wymiany łącznika TPDC²⁻ w materiale UiO-68 na łącznik 4,4'-(1,2,4,5-tetrazyno-3,6-diyl)dibenzoesanowy (TZDC²⁻) [80]. Autorzy wykazali, że w tym przypadku wymiana łączników metodą SALE zachodzi poprzez układy typu rdzeń-powłoka, aż do uzyskania jednorodnego rozmieszczenia wprowadzanych łączników [112].

W kontekście opisywanych post-syntetycznych modyfikacji sieci MOF warto również wspomnieć o następczych reakcjach chemicznych, które mogą być przeprowadzane na łącznikach organicznych [113]. Na ogół reakcje te prowadzą do powstania nowych wiązań kowalencyjnych pomiędzy grupą funkcyjną łącznika a wprowadzanym reagentem. Do tej pory wiele reakcji chemicznych zostało wykorzystanych do post-syntetycznej funkcjonalizacji materiałów MOF w oparciu o utworzenie nowych wiązań kowalencyjnych, a metody te ściśle zależą od budowy i właściwości tworzących je łączników organicznych [114]. Jedną z bardziej oryginalnych koncepcji jest wykorzystanie reakcji Dielsa-Aldera o odwróconym zapotrzebowaniu elektronowym (IEDDA), której zaletą jest przebieg w bardzo łagodnych warunkach [115]. Ten typ reakcji *click* został wykorzystany w zespole C. Martí-Gastaldo w 2022 roku do zmodyfikowania materiału UiO-68-TZDC [116]. W ramach przeprowadzonych badań poddano analizie reaktywność tego materiału w reakcji IEDDA wobec dienofili, o różnym stopniu złożoności i właściwościach. Co więcej, materiał UiO-68-TZDC poddano także modyfikacji IEDDA z wykorzystaniem cząsteczek fullereu [116] oraz nanorurek węglowych [117], co zaowocowało otrzymaniem serii sfunkcjonalizowanych materiałów. Reakcja IEDDA została także wykorzystana jako strategia pozwalająca na kontrolę elastyczności serii materiałów JUK-20, gdzie obserwowano różny stopień „usztynienia” badanego materiału w zależności od wielkości wprowadzanego dienofila [67].

3.2.2. Post-syntetyczne modyfikacje węzłów w sieciach Zr-MOF

Obniżona wiązalność węzłów cyrkonowych, a zwłaszcza dostępność wolnych grup hydroksylowych, stała się inspiracją do opracowania interesującej strategii funkcjonalizacji sieci MOF w oparciu o metodę osadzania warstw atomowych **ALD** (ang. *atomic layer deposition*). Technika ALD prowadzona na materiałach MOF, w skrócie **AIM** (ang. *atomic layer deposition in MOF*), została po raz pierwszy zrealizowana w 2013 z wykorzystaniem NU-1000 jako substratu (podłoża) oraz AlMe_3 i ZnEt_2 jako prekursorów metaloorganicznych [75]. Warto zwrócić uwagę na to, że sieci MOF poddawane temu procesowi muszą spełniać pewne wymagania, które wynikają z warunków przeprowadzanego procesu ALD, takich jak wysoka temperatura i bardzo reaktywne prekursorzy metali. Stąd też, podstawowymi cechami, które powinien posiadać materiał poddawany takiej funkcjonalizacji to wysoka stabilność termiczna oraz obecność dostępnych dla atomów metalu reaktywnych grup funkcyjnych, jak na przykład -OH. Strategia AIM polega na koordynowaniu nowych centrów metalicznych poprzez mostkujące atomy tlenu do węzłów nieorganicznych sieci MOF (rys. 16a). Tak przeprowadzana insercja metalu ograniczona jest jednak dostępnością prekursorów, które mogą być deponowane ze stanu gazowego [118].

Alternatywną metodą jest zatem insercja metalu z roztworu, czyli technika **SAMI** (ang. *solvent-assisted metal insertion*) Przykładowo, reakcję SAMI przeprowadzono na materiale NU-1200 poprzez nasączenie go roztworem izopropanolanu tytanu(IV) $[\text{Ti}(\text{iPrO})_4]$ w dichlorometanie. W wyniku procesu SAMI uzyskano materiał zawierający

bimetaliczne węzły Ti/Zr, w których na jeden węzeł cyrkonowy przepadały dwa kationy Ti^{4+} [119]. Tego typu strategia funkcjonalizacji węzłów cyrkonowych została również przeprowadzona w celu poprawienia aktywności katalitycznej materiałów Zr-MOF w hydrolizie modelowego bojowego środka trującego - diizopropylodifluorofosforanu (DIFP) [120]. W tym celu w materiałach UiO-66 i UiO-67 oraz ich aminowych pochodnych (UiO-6x-NH₂) z powodzeniem wprowadzano kationy Li^+ , stosując jako prekursor roztwór *tert*-butanolanu litu (LiO^tBu) w THF. Wprowadzona modyfikacja zwiększała zasadowy charakter otrzymanego układu bimetalicznego, co znacznie zwiększyło szybkość badanej reakcji katalitycznej [120].



Rysunek 16. Schematyczne przedstawienie post-syntetycznych modyfikacji węzłów cyrkonowych polegające na a) wymianie metalu tworzącego węzeł lub b) addycji (koordynacji) kationu metalu do grup hydroksylowych Zr-węzła; stosowane oznaczenia: M – wprowadzany kation metalu, L_n – n ligandów skoordynowanych do metalu

Figure 16. Scheme of post-synthetic modification of Zr-nodes based on a) metal exchange within the node structure or b) metal insertion through SAMI or AIM strategy; M – introduced metal cation, L_n – n ligands coordinated to metal center

Obok przyłączenia kationów metali do węzła z wykorzystaniem strategii SAMI lub AIM, wymiana metalu w węzle jest również jednym ze sposobów modyfikacji sieci MOF (rys. 16b). W zależności od budowy materiału MOF oraz jego podatności na występowanie defektów, wymiana kationów metali tworzących węzły nieorganiczne może skutkować różną wydajnością i na ogół prowadzi się ją poprzez nasączenie macierzystego materiału MOF w roztworze zawierającym sól wprowadzanego metalu [121]. Strategia transmetalacji węzłów materiałów MOF często jest stosowana do tworzenia układów bimetalicznych, które mogą być wykorzystane jako wielofunkcyjne katalizatory heterogeniczne [122,123]. J. A. R. Navarro i współpracownicy zbadali reaktywność sieci UiO-66, MOF-808 i NU-1000 z $Mg(OMe)_2$ w metanolu [96]. W przypadku materiałów NU-1000 i MOF-808 badacze uzyskali stopień wymiany kationów Zr^{4+} na Mg^{2+} na poziomie 10%, natomiast materiał UiO-66 nie był podatny na wymianę kationów w węzle ze względu na mniejsze pory w tej sieci, które uniemożliwiały dyfuzję reagenta do wnętrza struktury. Dzięki zastosowanej strategii funkcjonalizacji węzłów, zaobserwowano zwiększoną aktywność katalityczną układów bimetalicznych w hydrolizie fosforoorganicznych bojowych środków trujących [96].

UWAGI KOŃCOWE

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest próba przybliżenia w możliwie przystępny sposób podstawowych zagadnień związanych z nowoczesną klasą materiałów porowatych, czyli sieciami metaliczno-organicznymi (MOF). Badania nad tymi intrygującymi materiałami dynamicznie rozwijane są od niespełna 30 lat, a ich rezultaty prowadzą nie tylko do otrzymywania ogromnej liczby nowych struktur, ale także ich licznych zastosowań. W ramach przygotowanej pracy poruszono zatem temat klasyfikacji materiałów porowatych oraz ich podstawowe definicje, prowadząc stopniowo czytelnika przez złożoność zagadnień dotyczących chemii retikularnej i jej najnowszych osiągnięć. Szczególnej uwadze poświęcone są zagadnienia związane z budową materiałów MOF oraz sposobie reprezentacji ich struktur w ujęciu topologicznym, a także powszechnie stosowanej, choć nietypowej, nomenklaturze. Najważniejsze osiągnięcia w rozwoju badań nad sieciami MOF dobrze odzwierciedlają ich kolejne generacje, które prowadzą do otrzymywania materiałów o oryginalnych właściwościach, jak „efekt oddychania”.

Po zapoznaniu się z podstawowymi zagadnieniami niezbędnymi do zrozumienia tematyki sieci MOF, zasadniczą część pracy skupia się na przedstawieniu ich podgrupy, czyli cyrkonowych materiałów MOF. Sieci Zr-MOF stanowią doskonały przykład szerokiego spektrum możliwości, jakie oferuje chemia retikularna w projektowaniu i funkcjonalizacji tych materiałów. Wykorzystanie modulowanej syntezy umożliwia otrzymywanie układów opartych na węzłach cyrkonowych o różnej wiązalności, a reprezentatywne przykłady takich materiałów zostały szczegółowo omówione. Istotnym aspektem badań nad sieciami Zr-MOF jest również możliwość ich post-syntetycznej funkcjonalizacji, dzięki czemu jeden materiał może mieć wiele różnych zastosowań. Tę niezwykle strategię dobrze obrazują najnowsze osiągnięcia w badaniach nad modyfikacjami przełomowego materiału NU-1000, który między innymi wykorzystano jako nośnik leków, wydajny katalizator heterogeniczny czy element składowy kompozytów z polimerami organicznymi.

Podsumowując, przygotowana praca prezentuje obecny stan wiedzy oraz najnowsze osiągnięcia badawcze związane z sieciami Zr-MOF. Głównym zamiarem autorów jest przybliżenie czytelnikowi podstawowych pojęć związanych z tą fascynującą klasą materiałów porowatych, ale także zainspirowanie do dalszego poszukiwania oraz śledzenia kolejnych osiągnięć chemii retikularnej.

PODZIĘKOWANIE

M.P. dziękuje za wsparcie finansowe Fundacji na rzecz Nauki (FNP) w ramach przyznanego stypendium Start 2023.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] C. Gropp, S. Canossa, S. Wuttke, F. Gándara, Q. Li, L. Gagliardi, O. M. Yaghi, *ACS Cent. Sci.*, 2020, **6**, 1255.
- [2] A. Li, R. B. Perez, S. Wiggin, S. C. Ward, P. A. Wood, D. Fairen-Jimenez, *Matter*, 2021, **4**, 1105.
- [3] R.-B. Lin, S. Xiang, W. Zhou, B. Chen, *Chem*, 2020, **6**, 337.
- [4] A. Bavykina, N. Kolobov, I. S. Khan, J. A. Bau, A. Ramirez, J. Gascon, *Chem. Rev.*, 2020, **120**, 8468.
- [5] I. Abánades Lázaro, R. S. Forgan, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **380**, 230.
- [6] L. E. Kreno, K. Leong, O. K. Farha, M. Allendorf, R. P. Van Duyne, J. T. Hupp, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 1105.
- [7] M. D. Allendorf, R. Dong, X. Feng, S. Kaskel, D. Matoga, V. Stavila, *Chem. Rev.*, 2020, **120**, 8581.
- [8] P. Van Der Voort, K. Leus, E. De Canck, *Introduction to Porous Materials*, Wiley, 2019.
- [9] H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Science*, 2013, **341**, 1230444.
- [10] A. P. Côté, A. I. Benin, N. W. Ockwig, M. O’Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi, *Science*, 2005, **310**, 1166.
- [11] N. B. McKeown, *Polymer*, 2020, **202**, 122736.
- [12] A. V. Desai, E. Lizundia, A. Laybourn, D. N. Rainer, A. R. Armstrong, R. E. Morris, S. Wuttke, R. Ettliger, *Adv. Funct. Mater.*, 2023, **n/a**, 2304660.
- [13] M. Thommes, K. Kaneko, A. V. Neimark, J. P. Olivier, F. Rodriguez-Reinoso, J. Rouquerol, K. S. W. Sing, *Pure Appl. Chem.*, 2015, **87**, 1051.
- [14] T. D. Bennett, F.-X. Coudert, S. L. James, A. I. Cooper, *Nat. Mater.*, 2021, **20**, 1179.
- [15] Z. Li, J. C. Barnes, A. Bosoy, J. Fraser Stoddart, J. I. Zink, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 2590.
- [16] M. Rutkowska, *Wiad. Chem.*, 2015, **69**, 297.
- [17] R. Millini, G. Bellussi, in *Catalysis Series*, eds. J. Cejka, R. E. Morris and P. Nachtigall, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2017, pp. 1–36.
- [18] A. Walkowiak, *Wiad. Chem.*, 2021, **75**, 1259.
- [19] H. F. Stoeckli, *Carbon*, 1990, **28**, 1.
- [20] R. Freund, S. Canossa, S. M. Cohen, W. Yan, H. Deng, V. Guillemin, M. Eddaoudi, D. G. Madden, D. Fairen-Jimenez, H. Lyu, L. K. Macreadie, Z. Ji, Y. Zhang, B. Wang, F. Haase, C. Wöll, O. Zaremba, J. Andreato, S. Wuttke, C. S. Diercks, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 23946.
- [21] S. Kitagawa, R. Kitaura, S. I. Noro, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, 2004, **43**, 2334.
- [22] B. Kandasamy, E. Lee, D.-L. Long, N. Bell, L. Cronin, *Inorg. Chem.*, 2021, **60**, 14772.
- [23] T. Tozawa, J. T. A. Jones, S. I. Swamy, S. Jiang, D. J. Adams, S. Shakespeare, R. Clowes, D. Bradshaw, T. Hasell, S. Y. Chong, C. Tang, S. Thompson, J. Parker, A. Trewin, J. Bacsá, A. M. Z. Slawin, A. Steiner, A. I. Cooper, *Nat. Mater.*, 2009, **8**, 973.
- [24] W. Bury, A. M. Walczak, M. K. Leszczyński, J. A. R. Navarro, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 15031.
- [25] L. J. Abbott, N. B. McKeown, C. M. Colina, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 11950.
- [26] S. R. Batten, N. R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. P. Suh, J. Reedijk, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 3001.
- [27] S. R. Batten, N. R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. P. Suh, J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.*, 2013, **85**, 1715.
- [28] Z. Stasicka, G. Stochel, *Podstawy i perspektywy chemii koordynacyjnej. Tom II*, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, 2017.
- [29] A. W. Augustyniak, A. M. Trzeciak, *Wiad. Chem.*, 2019, **73**, 221.
- [30] D. Jędrzejowski, *Wiad. Chem.*, 2018, **72**, 645.
- [31] J. Samaszko-Fiertek, A. Khalatyan, B. Dmochowska, R. Ślusarz, J. Madaj, *Wiad. Chem.*, 2023, **77**, 35.
- [32] M. J. Kalmutski, N. Hanikel, O. M. Yaghi, *Sci. Adv.*, 2018, **4**, eaat9180.
- [33] O. M. Yaghi, M. J. Kalmutski, C. S. Diercks, *Introduction to Reticular Chemistry: Metal-Organic Frameworks and Covalent Organic Frameworks*, Wiley, Weinheim, 1st edn., 2019.
- [34] C. E. Wilmer, M. Leaf, C. Y. Lee, O. K. Farha, B. G. Hauser, J. T. Hupp, R. Q. Snurr, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 83.
- [35] Y. J. Colón, D. A. Gómez-Gualdrón, R. Q. Snurr, *Cryst. Growth Des.*, 2017, **17**, 5801.

- [36] H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature*, 1999, **402**, 276.
- [37] S. S.-Y. Chui, S. M.-F. Lo, J. P. H. Charmant, A. G. Orpen, I. D. Williams, *Science*, 1999, **283**, 1148.
- [38] G. Férey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Surblé, I. Margiolaki, *Science*, 2005, **309**, 2040.
- [39] J. H. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. P. Lillerud, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 13850.
- [40] S. L. Griffin, N. R. Champness, *Coord. Chem. Rev.*, 2020, **414**, 213295.
- [41] K. Roztocki, F. Formalik, A. Krawczuk, I. Senkowska, B. Kuchta, S. Kaskel, D. Matoga, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 4491.
- [42] K. Roztocki, S. Sobczak, A. Smaruj, A. Walczak, M. Goldyn, V. Bon, S. Kaskel, A. R. Stefankiewicz, *J. Mater. Chem. A*, 2023, **11**, 18646.
- [43] K. Sokołowski, W. Bury, I. Justyniak, D. Fairen-Jimenez, K. Sołtys, D. Prochowicz, S. Yang, M. Schröder, J. Lewiński, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 13414.
- [44] S. Kumar, T. Lis, W. Bury, P. J. Chmielewski, M. Garbicz, M. Stępień, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, **63**, e202316243.
- [45] A. F. Wells, *Acta Crystallogr.*, 1954, **7**, 535.
- [46] N. W. Ockwig, O. Delgado-Friedrichs, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Acc. Chem. Res.*, 2005, **38**, 176.
- [47] V. A. Blatov, L. Carlucci, G. Ciani, D. M. Proserpio, *CrystEngComm*, 2004, **6**, 377.
- [48] M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 675.
- [49] C. Bonneau, M. O’Keeffe, D. M. Proserpio, V. A. Blatov, S. R. Batten, S. A. Bourne, M. S. Lah, J.-G. Eon, S. T. Hyde, S. B. Wiggin, L. Öhrström, *Cryst. Growth Des.*, 2018, **18**, 3411.
- [50] F. Hoffmann, MOF nets (The Fascination of Crystals and Symmetry), <https://crystalsymmetry.wordpress.com/nets/mof-nets/>, (accessed 28 March 2024).
- [51] F. Hoffmann, M. Fröba, in *The Chemistry of Metal–Organic Frameworks*, John Wiley & Sons, Ltd, 2016, pp. 5–40.
- [52] V. A. Blatov, A. P. Shevchenko, D. M. Proserpio, *Cryst. Growth Des.*, 2014, **14**, 3576.
- [53] O. Delgado-Friedrichs, M. O’Keeffe, *Acta Crystallogr. A*, 2003, **59**, 351.
- [54] L. J. Barbour, *Chem. Commun.*, 2006, 1163.
- [55] S. Horike, S. Shimomura, S. Kitagawa, *Nat. Chem.*, 2009, **1**, 695.
- [56] R.-B. Lin, L. Li, H.-L. Zhou, H. Wu, C. He, S. Li, R. Krishna, J. Li, W. Zhou, B. Chen, *Nat. Mater.*, 2018, **17**, 1128.
- [57] A. Schneemann, V. Bon, I. Schwedler, I. Senkowska, S. Kaskel, R. A. Fischer, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 6062.
- [58] S. Krause, N. Hosono, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59**, 15325.
- [59] C. Serre, F. Millange, C. Thouvenot, M. Noguès, G. Marsolier, D. Louër, G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 13519.
- [60] S. B. Peh, A. Karmakar, D. Zhao, *Trends Chem.*, 2020, **2**, 199.
- [61] I. Senkowska, V. Bon, L. Abylgazina, M. Mendt, J. Berger, G. Kieslich, P. Petkov, J. Luiz Fiorio, J.-O. Joswig, T. Heine, L. Schaper, C. Bachetzky, R. Schmid, R. A. Fischer, A. Pöpl, E. Brunner, S. Kaskel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**, e202218076.
- [62] J. Y. Kim, L. Zhang, R. Balderas-Xicohténcatl, J. Park, M. Hirscher, H. R. Moon, H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 17743.
- [63] S. Ehrling, E. M. Reynolds, V. Bon, I. Senkowska, T. E. Gorelik, J. D. Evans, M. Rauche, M. Mendt, M. S. Weiss, A. Pöpl, E. Brunner, U. Kaiser, A. L. Goodwin, S. Kaskel, *Nat. Chem.*, 2021, **13**, 568.
- [64] S. Krause, V. Bon, I. Senkowska, U. Stoeck, D. Wallacher, D. M. Többsen, S. Zander, R. S. Pillai, G. Maurin, F.-X. Coudert, S. Kaskel, *Nature*, 2016, **532**, 348.
- [65] S. Krause, J. D. Evans, V. Bon, I. Senkowska, P. Iacomini, F. Kolbe, S. Ehrling, E. Troschke, J. Getzschmann, D. M. Többsen, A. Franz, D. Wallacher, P. G. Yot, G. Maurin, E. Brunner, P. L. Llewellyn, F.-X. Coudert, S. Kaskel, *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 3632.
- [66] S. Krause, J. D. Evans, V. Bon, S. Crespi, W. Danowski, W. R. Browne, S. Ehrling, F. Walenzus, D. Wallacher, N. Grimm, D. M. Többsen, M. S. Weiss, S. Kaskel, B. L. Feringa, *Nat. Commun.*, 2022, **13**, 1951.
- [67] D. Jędrzejowski, M. Pander, W. Nitek, W. Bury, D. Matoga, *Chem. Mater.*, 2021, **33**, 7509.

- [68] P. Deria, D. A. Gómez-Gualdrón, W. Bury, H. T. Schaefer, T. C. Wang, P. K. Thallapally, A. A. Sarjeant, R. Q. Snurr, J. T. Hupp, O. K. Farha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 13183.
- [69] M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 319.
- [70] M. Ding, X. Cai, H.-L. Jiang, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 10209.
- [71] Z. Chen, S. L. Hanna, L. R. Redfern, D. Alezi, T. Islamoglu, O. K. Farha, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **386**, 32.
- [72] S. Yuan, L. Feng, K. Wang, J. Pang, M. Bosch, C. Lollar, Y. Sun, J. Qin, X. Yang, P. Zhang, Q. Wang, L. Zou, Y. Zhang, L. Zhang, Y. Fang, J. Li, H.-C. Zhou, *Adv. Mater.*, 2018, **30**, 1704303.
- [73] K. O. Kirlikovali, S. L. Hanna, F. A. Son, O. K. Farha, *ACS Nanosci. Au*, 2023, **3**, 37.
- [74] N. Stock, S. Biswas, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 933.
- [75] J. E. Mondloch, W. Bury, D. Fairen-Jimenez, S. Kwon, E. J. DeMarco, M. H. Weston, A. A. Sarjeant, S. T. Nguyen, P. C. Stair, R. Q. Snurr, O. K. Farha, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 10294.
- [76] M. Taddei, G. M. Schukraft, M. E. A. Warwick, D. Tiana, M. J. McPherson, D. R. Jones, C. Petit, *J. Mater. Chem. A*, 2019, **7**, 23781.
- [77] F. E. Chen, T. A. Pitt, D. J. Okong'o, L. G. Wetherbee, J. J. Fuentes-Rivera, P. J. Milner, *Chem. Mater.*, 2022, **34**, 3383.
- [78] S. Dai, C. Simms, I. Dovgaliuk, G. Patriarche, A. Tissot, T. N. Parac-Vogt, C. Serre, *Chem. Mater.*, 2021, **33**, 7057.
- [79] Y. Zhao, Q. Zhang, Y. Li, R. Zhang, G. Lu, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 15079.
- [80] B. Lerma-Berlanga, C. R. Ganivet, N. Almora-Barrios, S. Tatay, Y. Peng, J. Albero, O. Fabelo, J. González-Platas, H. García, N. M. Padial, C. Martí-Gastaldo, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 1798.
- [81] R. J. Marshall, C. L. Hobday, C. F. Murphie, S. L. Griffin, C. A. Morrison, S. A. Moggach, R. S. Forgan, *J. Mater. Chem. A*, 2016, **4**, 6955.
- [82] M. Taddei, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, **343**, 1.
- [83] G. C. Shearer, S. Forselv, S. Chavan, S. Bordiga, K. Mathisen, M. Bjørgen, S. Svelle, K. P. Lillerud, *Top. Catal.*, 2013, **56**, 770.
- [84] J. Liu, Z. Li, X. Zhang, K. Otake, L. Zhang, A. W. Peters, M. J. Young, N. M. Bedford, S. P. Letourneau, D. J. Mandia, J. W. Elam, O. K. Farha, J. T. Hupp, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 3198.
- [85] J. Winarta, B. Shan, S. M. McIntyre, L. Ye, C. Wang, J. Liu, B. Mu, *Cryst. Growth Des.*, 2020, **20**, 1347.
- [86] H.-L. Jiang, D. Feng, T.-F. Liu, J.-R. Li, H.-C. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 14690.
- [87] G. E. Cmarik, M. Kim, S. M. Cohen, K. S. Walton, *Langmuir*, 2012, **28**, 15606.
- [88] J. Zhu, L. Wu, Z. Bu, S. Jie, B.-G. Li, *ACS Omega*, 2019, **4**, 3188.
- [89] T. C. Wang, W. Bury, D. A. Gómez-Gualdrón, N. A. Vermeulen, J. E. Mondloch, P. Deria, K. Zhang, P. Z. Moghadam, A. A. Sarjeant, R. Q. Snurr, J. F. Stoddart, J. T. Hupp, O. K. Farha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 3585.
- [90] P. García-Holley, B. Schweitzer, T. Islamoglu, Y. Liu, L. Lin, S. Rodriguez, M. H. Weston, J. T. Hupp, D. A. Gómez-Gualdrón, T. Yildirim, O. K. Farha, *ACS Energy Lett.*, 2018, **3**, 748.
- [91] Y. Chen, P. Li, J. A. Modica, R. J. Drout, O. K. Farha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 5678.
- [92] D. Feng, Z.-Y. Gu, J.-R. Li, H.-L. Jiang, Z. Wei, H.-C. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 10307.
- [93] S. Carrasco, A. Sanz-Marco, B. Martín-Matute, *Organometallics*, 2019, **38**, 3429.
- [94] R. Gil-San-Millan, M. Kozieł, W. Bury, *ACS Appl. Energy Mater.*, 2023, **6**, 9136.
- [95] H. Furukawa, F. Gándara, Y.-B. Zhang, J. Jiang, W. L. Queen, M. R. Hudson, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 4369.
- [96] R. Gil-San-Millan, E. López-Maya, A. E. Platero-Prats, V. Torres-Pérez, P. Delgado, A. W. Augustyniak, M. K. Kim, H. W. Lee, S. G. Ryu, J. A. R. Navarro, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 11801.
- [97] Y. Zhang, X. Zhang, J. Lyu, K. Otake, X. Wang, L. R. Redfern, C. D. Malliakas, Z. Li, T. Islamoglu, B. Wang, O. K. Farha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 11179.
- [98] M. Kalaj, S. M. Cohen, *ACS Cent. Sci.*, 2020, **6**, 1046.
- [99] Z. Wang, S. M. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12368.
- [100] K. K. Tanabe, S. M. Cohen, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 498.
- [101] R. J. Marshall, R. S. Forgan, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, **2016**, 4310.

- [102] P. Deria, J. E. Mondloch, E. Tylianakis, P. Ghosh, W. Bury, R. Q. Snurr, J. T. Hupp, O. K. Farha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 16801.
- [103] P. Deria, W. Bury, I. Hod, C.-W. Kung, O. Karagiari, J. T. Hupp, O. K. Farha, *Inorg. Chem.*, 2015, **54**, 2185.
- [104] T. Islamoglu, S. Goswami, Z. Li, A. J. Howarth, O. K. Farha, J. T. Hupp, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 805.
- [105] P. Deria, W. Bury, J. T. Hupp, O. K. Farha, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 1965.
- [106] M. Pander, A. Żelichowska, W. Bury, *Polyhedron*, 2018, **156**, 131.
- [107] R. Ettlinger, U. Lächelt, R. Gref, P. Horcajada, T. Lammers, C. Serre, P. Couvreur, R. E. Morris, S. Wuttke, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 464.
- [108] P. J. Jodłowski, K. Dymek, G. Kurowski, J. Jaśkowska, W. Bury, M. Pander, S. Wnorowska, K. Targowska-Duda, W. Piskorz, A. Wnorowski, A. Boguszewska-Czubara, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, **14**, 28615.
- [109] M. Pander, M. Janeta, W. Bury, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, **13**, 8344.
- [110] M. Pander, R. Gil-San-Millan, P. Delgado, C. Perona-Bermejo, U. Kostrzewa, K. Kaczkowski, D. J. Kubicki, J. A. R. Navarro, W. Bury, *Mater. Horiz.*, 2023, **10**, 1301.
- [111] J. E. Mondloch, M. J. Katz, W. C. Isley, P. Ghosh, P. Liao, W. Bury, G. W. Wagner, M. G. Hall, J. B. Decoste, G. W. Peterson, R. Q. Snurr, C. J. Cramer, J. T. Hupp, O. K. Farha, *Nat. Mater.*, 2015, **14**, 512.
- [112] A. Centrone, B. Lerma-Berlanga, A. J. Biacchi, C. Fernández-Conde, G. Pavlidis, C. Martí-Gastaldo, *Adv. Funct. Mater.*, 2023, **33**, 2302357.
- [113] S. M. Cohen, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 970.
- [114] B. I. Z. Ahmad, K. T. Keasler, E. E. Stacy, S. Meng, T. J. Hicks, P. J. Milner, *Chem. Mater.*, 2023, **35**, 4883.
- [115] A.-C. Knall, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 5131.
- [116] B. Lerma-Berlanga, C. R. Ganivet, N. Almora-Barrios, R. Vismara, J. A. R. Navarro, S. Tatay, N. M. Padial, C. Martí-Gastaldo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**, e202208139.
- [117] B. Lerma-Berlanga, N. M. Padial, M. Galbiati, I. Brotons-Alcázar, J. Albero, H. García, A. Forment-Aliaga, C. R. Ganivet, C. Martí-Gastaldo, *Adv. Funct. Mater.*, 2023, **33**, 2302246.
- [118] M. Rimoldi, V. Bernales, J. Borycz, A. Vjunov, L. C. Gallington, A. E. Platero-Prats, I. S. Kim, J. L. Fulton, A. B. F. Martinson, J. A. Lercher, K. W. Chapman, C. J. Cramer, L. Gagliardi, J. T. Hupp, O. K. Farha, *Chem. Mater.*, 2017, **29**, 1058.
- [119] T.-F. Liu, N. A. Vermeulen, A. J. Howarth, P. Li, A. A. Sarjeant, J. T. Hupp, O. K. Farha, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2016, **2016**, 4349.
- [120] R. Gil-San-Millan, E. López-Maya, M. Hall, N. M. Padial, G. W. Peterson, J. B. DeCoste, L. M. Rodríguez-Albelo, J. E. Oltra, E. Barea, J. A. R. Navarro, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 23967.
- [121] M. Lalonde, W. Bury, O. Karagiari, Z. Brown, J. T. Hupp, O. K. Farha, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 5453.
- [122] S. Abednatanzi, P. G. Derakhshandeh, H. Depauw, F.-X. Coudert, H. Vrielinck, P. V. D. Voort, K. Leus, *Chem. Soc. Rev.*, 2019, **48**, 2535.
- [123] M. Y. Masoomi, A. Morsali, A. Dhakshinamoorthy, H. Garcia, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 15188.

Praca wpłynęła do Redakcji 6 kwietnia 2024 r.

OLEJEK TYMIANKOWY W ZASTOSOWANIACH LECZNICZYCH I KOSMETYCZNYCH (SKŁADNIKI CHEMICZNE I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA)

THYME ESSENTIAL OIL IN MEDICINAL AND COSMETIC APPLICATIONS (CHEMICAL COMPONENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITY)

**Magdalena Walasek-Janusz*, Patrycja Cichosz,
Renata Nurzyńska-Wierdak**

*Katedra Warzywnictwa i Zielarstwa, Wydział Ogrodnictwa i Architektury
Krajobrazu, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
e-mail: magdalena.walasek@up.lublin.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Pochodzenie, morfologia i surowiec tymianku pospolitego

2. Skład chemiczny olejku tymiankowego

3. Aktywność biologiczna olejku tymiankowego

3.1. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa

3.2. Aktywność antyoksydacyjna i cytotoksyczna

3.3. Aktywność przeciwzapalna

3.4. Aktywność spazmolityczna

3.5. Działanie repelentne

4. Olejki eteryczne w kosmetologii

4.1. Olejek tymiankowy jako środek konserwujący i pielęgnacyjny

4.2. Olejek tymiankowy w pielęgnacji skóry głowy i włosów

4.3. Stabilizacja olejku tymiankowego w produkcji kosmetycznej

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr nauk farm. Magdalena Walasek-Janusz jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Obecnie pracuje w Katedrze Warzywnictwa i Zielarstwa Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie na stanowisku adiunkta. W swojej pracy zawodowej zajmuje się analizą zawartości metabolitów wtórnych w materiale roślinnym, ze szczególnym uwzględnieniem składu chemicznego olejków eterycznych oraz oceną ich aktywności biologicznej.



<https://orcid.org/0000-0002-7085-2212>

Patrycja Cichosz jest studentką II roku studiów II^o kierunku zielarstwo i fitoprodukty na Wydziale Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, absolwentką studiów inżynierskich na tym kierunku oraz absolwentką studiów inżynierskich na kierunku biokosmetologia prowadzonych na Wydziale Biologii Środowiskowej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie. Obecnie finalizuje pracę magisterską dotyczącą plonowania tymianku pospolitego oraz oceny składu chemicznego i aktywności antyoksydacyjnej surowca.

Prof. dr hab. Renata Nurzyńska-Wierdak ukończyła studia magisterskie na Wydziale Ogrodniczym Akademii Rolniczej w Lublinie (obecnie Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie), gdzie pracuje od 1991 roku. Pracę doktorską obroniła na tej uczelni w 1996 roku, habilitowała się w 2006 roku, tytuł profesora nauk rolniczych otrzymała w 2013 roku. W latach 2019-2021 pełniła funkcję Dziekana Wydziału Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu, w latach 2016-2019 była członkiem Senackiej Komisji ds. Nauki i Komercjalizacji Wyników Badań Naukowych oraz przewodniczącą Komisji ds. Nauki i Współpracy z Zagranicą Wydziału Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu. Była współorganizatorem trzech nowych kierunków studiów na Wydziale Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu: zielarstwo i terapie roślinne, hortiterapia oraz zielarstwo i fitoprodukty, z którymi związana była lub jest pracą organizacyjną i dydaktyczną. Obecnie pełni funkcję kierownika Katedry Warzywnictwa i Zielarstwa. Jej zainteresowania naukowe obejmują modyfikacje agrotechniczne w uprawach ogrodniczych w odniesieniu do walorów odżywczych i prozdrowotne roślin warzywnych i leczniczych, jak również inne czynniki zmienności składu chemicznego roślin uprawnych, ze szczególnym uwzględnieniem zmian ilościowych i jakościowych oraz aktywności biologicznej olejków eterycznych.



<https://orcid.org/0000-0002-9373-4841>

ABSTRACT

Essential oils - aromatic plant substances with strong biological activity - are increasingly used in pharmaceutical and cosmetic production. An example of an extremely active essential oil is thyme essential oil, obtained by steam distillation of thyme herb. Thyme oil has proven antibacterial, antifungal, and antiviral activity. It is also characterized by strong antioxidant activity, as well as anti-inflammatory, antispasmodic, and repellent properties. The biological activity of thyme oil and its possible applications depend on the origin of the raw material and the extraction method. Thymol and carvacrol are mentioned as the most active compounds of thyme oil, although other ingredients are also mentioned. The intended therapeutic effects can be achieved by using pure, natural oil and proper application. In cosmetic production, thyme oil can act as an active ingredient of the product and/or a natural preservative that extends its shelf life.

Keywords: aromatic plants, active substances, antimicrobial and antioxidant activity, biocosmetics

Słowa kluczowe: rośliny aromatyczne, substancje aktywne, aktywność przeciwdrobnoustrojowa i antyoksydacyjna, biokosmetyki

WYKAZ STOSOWANYCH SYMBOLI I OZNACZEŃ

OE	– olejki eteryczne
OT	– olejek tymiankowy

WPROWADZENIE

Na rynku europejskim istnieje wiele produktów pochodzenia roślinnego, które posiadają cenne właściwości biologiczne: przeciwutleniające, antyseptyczne, moczopędne, stymulujące centralny układ nerwowy, uspokajające, wykrztuśne, trawienne itp. Jednymi z częściej stosowanych są olejki eteryczne (OE), aromatyczne wieloskładnikowe substancje o silnych działaniach biologicznych. Substancje te są używane od tysięcy lat w różnych kulturach do celów leczniczych i aromatycznych. Są to skoncentrowane hydrofobowe ciecze zawierające lotne (łatwo odparowujące w temperaturze pokojowej) związki chemiczne. Źródłem OE są dziko rosnące i uprawiane różne gatunki roślin. Na świecie występuje około 18 tysięcy gatunków roślin olejkowych. Na skalę przemysłową wytwarza się około 300 różnych OE, z których tylko kilkadziesiąt ma większe znaczenie użytkowe. OE wykorzystywane są w celach terapeutycznych, a także jako aromaty i konserwanty [1]. Można je klasyfikować na podstawie różnych metod pozyskiwania, składu chemicznego, aktywności biologicznej, aromatu czy nut zapachowych. Podobnie jak wszystkie związki organiczne, OE składają się z cząsteczek, będących pochodnymi terpenów, alkoholi, estrów, aldehydów, ketonów i fenoli itp. Inne składniki OE obejmują związki mono-, seskwi- i diterpenowe oraz ich tlenowe pochodne, laktony, kumaryny, etery, tlenki [2].

Rodzina Lamiaceae (jasnotowate) obejmuje około 236 rodzajów i 6900 do 7200 gatunków i jest jedną z głównych rodzin roślin aromatycznych i leczniczych, które wytwarzają znaczne ilości OE. Wśród gatunków z tej rodziny powszechnie znane i wysoko cenione w medycynie tradycyjnej na całym świecie są rośliny z rodzaju *Origanum* i *Thymus* [3-5]. Rodzaj *Thymus* L. (Lamiaceae) skupia liczne gatunki i odmiany o odmiennych cechach botanicznych i dużej różnorodności chemicznej. Jest jednym z najbardziej złożonych taksonomicznie rodzajów w rodzinie jasnotowatych. Klasyfikuje się 250-350 dziko rosnących gatunków tymianku, zimozielonych gatunków bylin i półkrzewów zielnych, występujących w Europie Południowej, Afryce Północnej i Azji [6,7].

1. POCHODZENIE, MORFOLOGIA I SUROWIEC TYMIANKU POSPOLITEGO

Tymianek pospolity (*Thymus vulgaris* L.) jest jednym z bardziej popularnych gatunków z rodzaju *Thymus*, szeroko stosowanym w celach przyprawowych i leczniczych. Nazwa tymianku pochodzi od greckiego słowa *thymon* – odkażać. Inni wywodzą tę nazwę od greckiego słowa *thumus*, oznaczającego odwagę [8]. W starożytności tymianek używany był przez Egipcjan jako składnik maści do balsamowania, a następnie przez Greków i Rzymian do celów terapeutycznych [9]. Według Dioscoridesa tymianek był stosowany w leczeniu astmy i rozluźnianiu zatorów w gardle i żołądka [8].

Tymianek to gatunek typowy dla regionu basenu Morza Śródziemnego, ale ze względu na dużą różnorodność zastosowań kulinarnych oraz leczniczych obecnie uprawiany jest w różnych regionach świata [10]. *Thymus vulgaris* L. to niewielka, zimozielona, aromatyczna roślina wieloletnia dorastająca do 20–40 cm, która wytwarza liczne, wzniesione lub częściowo płochące, ulistnione pędy, z wiekiem drewniejące. Liście tymianku są drobne, szarzielone, kształtu owalno-lancetowatego. W okresie letnim w kątach liści rozwijają się drobne kwiaty, zebrane w szczytowe główkowate kwiatostany. Kielich dzwonkowaty, dwuwargowy, pokryty jest sztywnymi włoskami. Dwuwargowa korona ma barwę białą, różową do jasnofioletowej [11,12]. Tymianek po rozraniu ma intensywny i aromatyczny zapach oraz korzenny smak [10].

Surowcem zielarskim tymianku jest ziele (*Thymi herba*), które po zbiorze i wysuszeniu wykorzystuje się jako przyprawę i/lub surowiec leczniczy oraz do produkcji olejku eterycznego, głównie w drodze destylacji z parą wodną [11]. Zawartość olejku eterycznego w suszonym ziele jest istotnym czynnikiem wpływającym na intensywność smaku. Istnieje norma międzynarodowa (ISO 6754:1996) określająca wymagania dotyczące jakości suszonego tymianku, według której całe liście tymianku powinny zawierać minimum 0,5% olejku eterycznego, co odpowiada 5 ml/kg suszonego ziele, a mielony tymianek powinien zawierać minimum 0,2% olejku eterycznego [13].

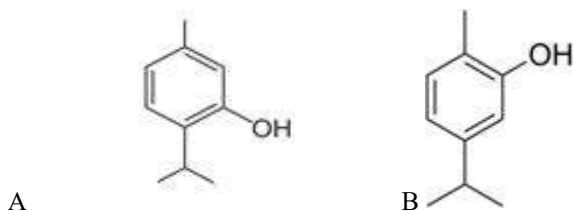
2. SKŁAD CHEMICZNY OLEJKU TYMIANKOWEGO

Olejek tymiankowy (OT) składa się z lotnych związków aromatycznych, z dominacją terpenów i seskwiterpenów [11]. W OT stwierdzono: 56,53% monoterpenów, 28,69% węglowodorów monoterpenowych, 5,04% węglowodorów seskwiterpenowych i 1,84% utlenionych seskwiterpenów [12]. Kompozycja OT jest zmienna i zależna m.in. od pochodzenia (Tabela 1) i metody pozyskiwania. Farmakopea Europejska ustanowiła standardy jakości dla olejku eterycznego tymiankowego, które dotyczą głównie zawartości lotnych fenoli, wyrażonych jako tymol (36,0–55,0%) [14].

W celu określenia zawartości olejku eterycznego w ziele tymianku zaleca się standaryzowane i odpowiednie techniki izolowania, z czego najbardziej rozpowszechnione to destylacja z parą wodną, tłoczenie na zimno oraz ekstrakcja rozpuszczalnikiem. Pozyskiwanie a następnie charakterystyka analityczna to główne etapy tworzenia profilu OT. Za pomocą elektrochromatografii kapilarnej połączonej z detekcją matrycy diodowej (CEC-DAD) i chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS) oznaczono tymol i karwakrol (ich wzory przedstawiono na Rysunek 1) jako główne składniki tymianku [2,12].

Tabela 1. Składniki dominujące olejku tymiankowego w zależności od pochodzenia surowca
 Table 1. Main compounds of thyme oil depending on the raw material origin

Kraj pochodzenia	Główne składniki	Literatura
Albania	<i>p</i> -cyment (40,1%), tymol (27,41%), γ -terpinen (5,6%), karwakrol (2,5%), borneol (2,35%), β -kariofilen (2,07%)	[15]
Arabia Saudyjska	tymol (54,26%), γ -terpinen (9,5%), <i>p</i> -cyment (7,61%), karwakrol (4,42%), terpinolen (3,27%), α -terpinen (2,36%)	[16]
Bułgaria	tymol (37,9%), γ -terpinen (19,44%), <i>p</i> -cyment (8,84%), δ -2-karen (3,92%), karwakrol (3,6%), β -kariofilen (3,37%)	[3]
Egipt	tymol (41,04%), 1,8-cineol (14,26%), γ -terpinen (12,06%), <i>p</i> -cyment (10,5%), α -terpinen (9,22%), linalol (2,8%)	[17]
Francja	tymol (21.4-72.9%), karwakrol (0.8-26.8%), <i>p</i> -cyment (0-29.0%), γ -terpinen (0-23.5%), linalol (0.1-13.4%), geraniol (0-8.9%)	[8]
Meksyk	borneol (28,4%), tymol (16,6%), karwakrol eter metylowy (9,6%), kamfen (6,9%), α -humulen (6,4%), karwakrol (5,0%)	[18]
Polska	tymol (48,23%), γ -terpinen (11,85%), <i>p</i> -cyment (10,58%), karwakrol (5,62%), linalol (2,76%), α -terpinen (2,52%)	[19]
Rumunia	tymol (47,59%), γ -terpinen (30,9%), <i>p</i> -cyment (8,41%), kariofilen (2,68%)	[20]
Słowacja	tymol (48,1%), <i>p</i> -cyment (11,7%), 1,8-cineol (6,7%), γ -terpinen (6,1%), karwakrol (5,5%), linalol (4,4%)	[21]
Włochy	tymol (43,3%), karwakrol (20,7%), <i>p</i> -cyment (9,4%), γ -terpinen (4,0%), β -kariofilen (3,1%), β -myrcen (2,1%)	[22]



Rysunek 1. Struktura tymolu i karwakrolu
 Figure 1. Structure of thymol and carvacrol

Analiza skupień przeprowadzona na 85 olejkach eterycznych *T. vulgaris* ujawniła 20 chemotypów, a najbardziej powszechnym był chemotyp tymolowy. Ponadto zidentyfikowano chemotyp linalolowy, chemotyp geraniolowy, chemotyp karwakrolowy, chemotyp borneolowy i hydratu sabinenu/terpinen-4-olu [8]. Fidan i in. [3] otrzymali z bułgarskiego surowca OT z wydajnością $0,56\% \pm 0,00$ (w absolutnej suchej masie $3,26\% \pm 0,03$), który okazał się jasnożółtą cieczą o charakterystycznym, korzenno-fenolowym zapachu. Autorzy zidentyfikowali 35 składników, 12 miało stężenia $> 1\%$, a pozostałe 23 składniki $< 1\%$. Głównymi składnikami olejku były: tymol (37,90%), γ -terpinen (19,44%), *p*-cyment (8,84%), δ -2-karen (3,92%), karwakrol (3,60%) i β -kariofilen

(3,37%). Podobne cechy OT stwierdziła Fijałkowska i in. [19], podając następujący skład olejku otrzymanego z ziela tymianku (Kawon, Polska): tymol (48,23%), γ -terpinen (11,85%), *p*-cymen (10,58%) i karwakrol (5,62%) oraz linalol (2,76%), α -terpinen (2,52%) i β -kariofilen (1,86%). Olejek tymiankowy z Arabii Saudyjskiej otrzymany z wydajnością 1,77% był barwy fioletowo-żółtej i zawierał 42 składniki stanowiące 97,6% składu, w tym: tymol (54,26%), γ -terpinen (9,50%), *p*-cymen (7,61%), karwakrol (4,42%), terpinolen (3,27%), α -terpinen (2,36%), α -terpineol (1,63%) i α -tujon (1,52%) [16].

3. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA OLEJKU TYMIANKOWEGO

Aktywność biologiczna OT wiązana jest głównie z obecnością związków dominujących: tymolu i karwakrolu. Wymienione izomeryczne monoterpény fenolowe są biosyntetyzowane przez aromatyzację γ -terpinenu do *p*-cymenu, a następnie jego hydroksylację. Alizadeh i in. [23] podają następującą kolejność w tym procesie: δ -terpinen, *p*-cymen, tymol/karwakrol. Wspomina się też, że biosynteza tymolu i karwakrolu przebiega poprzez cyklizację difosforanu geranylu do γ -terpinenu, po której następuje seria utleniania przez *p*-cymen. Aromatyczny szkielet tymolu i karwakrolu jest tworzony przez monooksygenazę P450 w połączeniu z dehydrogenazą poprzez niestabilny związek pośredni. Dodatkowo P450 hydroksylują tymol i karwakrol, tworząc tymohydrochinon, po czym następuje konwersja tymohydrochinonu do tymochinonu [24].

Wykazano, że tymol ma działanie antyseptyczne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciwrobacze, przeciwwirusowe, przeciwutleniające, wykrztuśne, przeciwskurczowe, wiatropędne, napotne, uspokajające, przeciwreumatyczne, przeciwnowotworowe, przeciwhiperlipidemiczne i przeciwhiperlipidemiczne [25]. Dla karwakrolu udowodniono działanie przeciwutleniające, przeciwnowotworowe, zapobiegające cukrzycy, kardioprotekcyjne, przeciwotyłości, hepatoprotekcyjne, przeciwstarzeniowe, przeciwdrobnoustrojowe i immunomodulujące [26]. Ponadto Skalicka-Woźniak i in. [2018] wykazali, iż OT oraz izolowane z olejku związki wykazują częściowe działanie w kierunku ochrony przed napadami drgawkowymi w padaczkę [27].

3.1. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa

OT wykazuje silne działanie przeciwbakteryjne przeciwko wielu bakteriom chorobotwórczym i może być wykorzystany jako alternatywne źródło naturalnych środków przeciwbakteryjnych i przeciwutleniających [17,20,28]. Fidan i in. [3] ocenili aktywność przeciwdrobnoustrojową olejków eterycznych pozyskiwanych z przedstawicieli rodziny Lamiaceae: (*Thymus vulgaris* L.), (*Rosmarinus officinalis* L.), (*Mentha spicata* L.), (*Ocimum basilicum* L.) pod kątem ich zastosowania w technologii żywności. OT, dzięki obecności tymolu i karwakrolu, wykazywał najbardziej skuteczne

działanie przeciwko *Staphylococcus aureus* i *Listeria monocytogenes*, a także *Escherichia coli*. Monoterpeny te mają zdolność do przełamywania błony zewnętrznej oraz zwiększają przepuszczalność błony cytoplazmatycznej bakterii Gram-ujemnych. Trojanowska i in. [29] określili *in vitro* działania przeciwbakteryjnego OT na wielolekooporne szczepy *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, izolowane od pacjentów hospitalizowanych w latach 2013-2014. Stwierdzono niski poziom aktywności olejku tymiankowego wobec szczepów *P. aeruginosa* oraz wysoką aktywność wobec izolatów *A. baumannii*, wyrażoną jako wartości MIC w zakresie od 0,25 do 2 $\mu\text{L/ml}$. Kryvtsova i in. [14] stwierdzili, że OT zawierający tymol, γ -terpinen, *p*-cymen, 3-karen i karwakrol wykazuje wysoką aktywność przeciwdrobnoustrojową przeciwko szczepom mikroorganizmów opornych na antybiotyki. Uzyskane wyniki dowodzą szerokiego spektrum działania antybiotycznego OT. Najwyższą aktywność przeciwdrobnoustrojową stwierdzono wobec typowych i klinicznych szczepów *S. aureus* oraz grzybów z rodzaju *Candida*. Stwierdzono ponadto, że OT wykazuje silną aktywność przeciwbiofilmową w stosunku do *S. aureus*. Aldosary i in. [30] podają, że OT zawierający 48,75% karwakrolu i 32,42% tymolu wykazywał właściwości przeciwdrobnoustrojowe wobec bakterii Gram-dodatnich (z wyjątkiem *Streptococcus pyogenes*), Gram-ujemnych oraz drożdży zapobiegając ich wzrostowi.

Arrais i in. [31] ocenili aktywność przeciwdrobnoustrojową OT w postaci klasycznej i w formie tabletek. Wykazano, że posiada silną aktywność zarówno jako środek przeciwgrzybiczy, jak i przeciwbakteryjny. Forma tabletek pozwala na efektywne zastosowanie olejku, ponieważ uzyskuje się wydłużenie czasu ekspozycji na związki aktywne, a zatem bardziej wyraźną skuteczność, zwłaszcza przeciwko mikroorganizmom wytwarzającym biofilm, takim jak *P. aeruginosa* i *S. aureus*. Skuteczność tabletek przeciwko grzybom z rodzaju *Candida* otwiera możliwość ich zastosowania przeciwko kandydozie. Badania Micucci i in. [22] wskazują, że formuła stała OT oraz płynny OT wykazują działanie antibakteryjne wobec różnych szczepów (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella* Thyphimurium, *C. albicans*), wykazując działanie przeciwko patogenom, a nie szczepom komensalnym (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus fermentum*).

Badania *in vitro* i *in vivo* wskazują, że OT oraz tymol i karwakrol to silne środki przeciwwirusowe i wirusobójcze, które hamują namnażanie się wirusa poprzez blokowanie różnych etapów infekcji wirusowej/cyklad replikacji wirusów DNA i RNA w różnych liniach komórkowych gospodarza [32]. Vimalanathan i Hudson [33] analizując OE pod kątem możliwych właściwości przeciw wirusowi grypy stwierdzili 100% aktywność hamującą OT w fazie ciekłej przy stężeniu 3,1 $\mu\text{L/mL}$. Ostatnio, wraz z chorobą COVID-19 wzmogły się intensywne wysiłki w celu opracowania skutecznych preparatów przeciwko koronawirusowi-2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2). OT wykazuje skuteczność przeciwko kilku wirusom RNA, w tym koronawirusom. Olejek ten w stężeniu 27 $\mu\text{g/mL}$ był w stanie zahamować replikację CoV (FIPV) ze znaczącą redukcją o 2 log₁₀ TCID₅₀/50 μL [32]. Čavar Zeljković i in. [35]

dowiedli, że składniki monoterpenowe OE: karwon, karwakrol, pulegon, mentofuran i 1,8-cyneol wykazują zauważalną aktywność przeciwwirusową przeciwko SARS-CoV-2. Stwierdzono jednak wyraźne różnice w działaniu przeciwwirusowym monoterpenów i olejków eterycznych, karwon i karwakrol wykazały znaczną aktywność ($IC_{50} < 100 \mu M$). Warto wspomnieć, że Agencja Ochrony Środowiska Stanów Zjednoczonych (EPA) umieściła tymol na liście środków dezynfekcyjnych posiadających dowody na stosowanie przeciwko COVID-19 do dezynfekcji zewnętrznych powierzchni twardych i rąk w zastosowaniach związanych z opieką zdrowotną, instytucjami lub w gospodarstwach domowych [12].

3.2. Aktywność antyoksydacyjna i cytotoksyczna

Utlanie lipidów jest jednym z głównych problemów napotykanym podczas przetwarzania, przechowywania i konsumpcji żywności. W wyniku takich reakcji powstają reaktywne formy tlenu (ROS) i wolne rodniki, które rozpoczynają reakcje łańcuchowe. Cząsteczki, które powstrzymują inicjację lub propagację utleniających reakcji łańcuchowych, przez co opóźniają lub hamują utlenianie lipidów czy innych cząsteczek, określane są mianem przeciwutleniaczy (antyoksydantów) [12]. OT wykazuje obiecujące działanie antyoksydacyjne i cytotoksyczne [16,17,30]. Ocena aktywności przeciwutleniającej OT z użyciem odczynnika DPPH (2,2-difenylo-1-pikrylohydrazylu) [16] dowiodła, że olejek posiada zdolność do usuwania rodników, a jego aktywność zwiększa się w sposób zależny od stężenia. Stężenia, które doprowadziły do 50% hamowania (IC_{50}) wynosiły odpowiednio 210, 150, 96 i 53 $\mu g/ml$ po 10, 30, 60 i 90 minutach inkubacji. Zaobserwowany potencjał antyoksydacyjny należy odnieść do składników fenolowych olejku.

Tymianek zawiera liczne związki, zwłaszcza monoterpenoidowe fenole, karwakrol i tymol, które ze względu na swoje właściwości farmakologiczne mają ogromny potencjał do wykorzystania w leczeniu raka. Ich główne mechanizmy działania przeciwnowotworowego obejmują hamowanie wzrostu komórek (efekt antyproliferacyjny), wzmoczenie wytwarzania RFT, depolaryzację błony mitochondrialnej, aktywację proapoptotycznych białek mitochondrialnych Bax, hamowanie angiogenezy, interakcję z kaspazą lub polimerazą poli-ADP-rybozy oraz zmniejszenie powstawania nowotworów poprzez modulowanie aktywności enzymów metabolizujących substancje rakotwórcze [12].

OT okazał się skuteczny wobec linii komórkowych ludzkiego nabłonka podstawnego pęcherzyków płucnych (A-549), gruczolakoraka piersi (MCF-7) i raka wątrobowokomórkowego (HepG2), wykazując wartości IC_{50} odpowiednio 75, 60 i 41 $\mu g/mL$ (Tabela 2). Jednocześnie nie wykazano skuteczności wobec nienowotworowej linii komórkowej PLP2 w stężeniach wyższych niż 450 $\mu g/mL$ [16]. Niksic i in. [36] przeprowadzili badania przesiewowego zakresu stężeń cytotoksycznych i aktywności antyproliferacyjnej OT, o składzie: tymol (36,7%), *p*-cymen (30,0%), γ -terpinen (9,0%)

i karwakrol (3,6%). Test biologiczny *in vivo* przeprowadzono przy użyciu testu śmiertelności krewetek solankowych (BSLT), natomiast ocenę *in vitro* działania antyproliferacyjnego przeprowadzono na trzech ludzkich liniach komórkowych nowotworów: gruczolakoraku piersi MCF-7, raku płuc H460 i ostrej białaczki limfoblastycznej MOLT-4. Analizowany olejek uznano za toksyczny/wysoko toksyczny z LC_{50} 60,38 $\mu\text{g/mL}$ w BSLT oraz umiarkowanie/słabo cytotoksyczny z zakresem IC_{50} 52,65–228,78 $\mu\text{g/mL}$ *in vitro*. OT indukował (zależne od dawki) hamowanie proliferacji komórek we wszystkich testowanych liniach komórek nowotworowych, wykazując różną czułość. W przypadku badań z zastosowaniem linii komórkowych MCF-7 wykazano, iż OT działa proapoptotycznie i antyproliferacyjnie wobec badanych komórek [10,37]. Ponadto w badaniach przeprowadzonych przez Davkova i in. [38] w teście śmiertelności krewetek solankowych (BSLT) olejek tymiankowy już w czwartej godzinie wykazał silną cytotoksyczność przy wartości LC_{50} 0,75 $\mu\text{g/mL}$. Badany olejek cechował się najwyższą zawartością *o*-cymenu (38,60%), tymolu (35,06%), i α -pinenu (6,03%). Tym samym potwierdzono, że BSLT jest odpowiednią metodą wstępnego badania toksyczności OT w liniach komórek nowotworowych.

Tabela 2. Aktywność antynowotworowa olejku tymiankowego

Table 2. Anticancer activity of thyme oil

Linie komórkowe/ zwierzęcy model	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Skład olejku	Literatura
ludzkiego nabłonka podstawnego pęcherzyków płucnych (A-549)	75	tymol (54,26%), terpinen (9,50%), <i>p</i> -cymen (7,61%), karwakrol (4,42%), terpinolen (3,27%), terpinen (2,36%), terpineol (1,63%) tujene (1,52%)	[16]
	60		
Gruczolakoraka piersi (MCF-7)	52,65	tymol (36,7%), <i>p</i> -cymen (30,0%), γ -terpinen (9,0%) karwakrol (3,6%)	[36]
	41	tymol (36,7%), <i>p</i> -cymen (30,0%), γ -terpinen (9,0%) karwakrol (3,6%)	
raka wątrobowokomórkowego (HepG2)	68,59	<i>p</i> -cymen (30,0%), γ -terpinen (9,0%) karwakrol (3,6%)	[36]
ostrej białaczki limfoblastycznej MOLT-4	228,78	tymol (36,7%), <i>p</i> -cymen (30,0%), γ -terpinen (9,0%) karwakrol (3,6%)	[36]
test śmiertelności krewetek solankowych	60,38	<i>o</i> -cymen (38,60%), tymol (35,06%), α -pinen (6,03%)	[38]
	0,75		

3.3. Aktywność przeciwzapalna

Zapalenie to złożona, naturalna reakcja ochronna tkanek organizmu jako mechanizm obronny przed szkodliwymi bodźcami, w tym patogenami i uszkodzeniem komórek. Jednakże utrzymujące się bodźce zapalne lub rozregulowanie mechanizmów fazy ustępowania mogą prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego. Zapalenie przewlekłe jest stanem patologicznym, który rozwija się, gdy patogen nie zostanie wyeliminowany; towarzyszy także chorobom nowotworowym [39,40]. W poszukiwaniu nowych, skutecznych środków przeciwzapalnych zwraca się uwagę na substancje pochodzenia roślinnego. Stosowanie tymianku i jego ekstraktów jest tradycyjnie praktykowane na całym świecie w leczeniu chorób zapalnych. Badania wskazują, że OT oraz jego główne składniki tymol i karwakrol wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwwysiękowe [12]. Abdelli i in. [41] informują, że OT wykazuje znaczne działanie przeciwzapalne *in vivo* w nietoksycznych dawkach. Vassiliou i in. [42] zauważają, że przyszłe kierunki badań dotyczące OT i jego składników powinny obejmować działania synergiczne z innymi lekami. Na przykład przeciwzapalne właściwości tymolu, karwakrolu, *p*-cymenu, γ -terpinenu i linalolu można stosować w połączeniu z powszechnie stosowanymi kortykosteroidami. Wyniki badania przeprowadzone przez Butt i in. [43] wykazały, także że OT jest najlepszym źródłem tymochinonu, związku wykazującego dobre działanie przeciwutleniające i antyproliferacyjne.

3.4. Aktywność spazmolityczna

Micucci i in. [22] przeanalizowali chemicznie i ocenili pod kątem działania spazmolitycznego i przeciwspastycznego preparat składający się z płynnego OT połączonego ze stałymi substancjami pomocniczymi oraz porównali z płynnym OT i substancjami pomocniczymi. Głównymi składnikami bioaktywnymi preparatu okazał się tymol i karwakrol. Płynny OT był najskuteczniejszy w zmniejszaniu podstawowej kurczliwości jelita krętego i okrężnicy. Stały preparat wywierał działanie rozkurczające podobnie jak płynny OT. Z powyższych badań wynika, że preparat OT w postaci stałej można zaproponować jako potencjalny środek leczniczy stosowany w medycynie spazmolitycznej i przeciwspastycznej.

3.5. Działanie repelentne

OT oraz jego główne składniki (tymol, karwakrol, *p*-cymen, linalol i α -terpinen) wykazują silne działanie odstrasżające w stosunku do komarów [43]. Badania Paudel i in. [44] dowiodły, że karwakrol i tymol oraz olejki eteryczne mające wysoką ich zawartość są potencjalnie przydatne w zwalczaniu inwazyjnych mrówek ognistych (*Solenopsis invicta* Buren). Chung i in. [45] informują, że mikrokapsułki zawierające OT przygotowane metodą polimeryzacji *in situ* mogą być wykorzystane jako skuteczne

środki odstrasżające owady. Szybkość uwalniania OT z mikro kapsułek zależała nie tylko od temperatury przechowywania, ale także od rodzaju emulgatora, a mikro kapsułki wykazywały właściwości przedłużonego uwalniania przez długi czas. Kapsułkowany OT wykazał wysoką, ponad 90% skuteczność odstrasżania owadów przez 4 tygodnie. Gupta i in. [46] zaprezentowali nowatorską metodę przygotowania nanoemulsji OT i jego kapsułkowania chitozanem przy użyciu metody ultradźwiękowej o wysokiej energii do zwalczania trzech głównych gatunków komarów: *Anopheles stephensi* (Liston), *Aedes aegypti* (Linn.) i *Culex tritaeniorhynchus* (Giles). Preparaty olejkowe scharakteryzowano pod kątem stabilności termodynamicznej i profilu uwalniania. Stwierdzono, że nanoemulsje były stabilne w temperaturze pokojowej. Badanie *in vitro* uwalniania OT z kapsułki nanoemulsyjnej i chitozanu wykazało, że odpowiednio 91,68% i 73,41% całkowitego stężenia olejku w wodzie zostało uwolnionych do środowiska po 48 godzinach. Ocena potencjału owadobójczego wobec wybranych gatunków komarów dowiodła, że zarówno nanoemulsja, jak i otoczka chitozanu były skuteczne w przypadku głównych gatunków komarów. Maksymalną aktywność nanoemulsji OT zaobserwowano wobec *C. tritaeniorhynchus* (LC_{50} — 22,58 ppm) po 24 godzinach ekspozycji, natomiast kapsułkowanie chitozanu było najskuteczniejsze w stosunku do *A. stephensi* (LC_{50} — 18,88 ppm) po 24 godzinach ekspozycji. W larwach komarów można było zauważyć spójne zmiany morfologiczne. Autorzy wnioskujeją, że nanoemulsje i kapsułki OT można dalej testować pod kątem ich zastosowania przeciwko innym szkodliwym owadom. Aktywność owadobójcza zarówno olejku tymiankowego, jak i tymolu i karwakrolu potwierdzono również wobec różnych stadiów larwalnych mącznika drobnego. Zastosowanie 1% roztworów OT, tymolu i karwakrolu wobec młodych larw spowodowało odpowiednio śmiertelność w 50%, 86% i 85% [47].

4. OLEJKI ETERYCZNE W KOSMETOLOGII

OE wykorzystywane są w produkcji kosmetycznej ze względu na lotność i jako naturalne repelenty. Substancje te odpowiednio dobrane mogą uzupełniać receptury wielu produktów kosmetycznych. OE lub związki z nich wyizolowane, mogą być alternatywą dla syntetycznych substancji konserwujących, ze względu na silne działanie bakterio-bójcze, grzybobójcze a także antyoksydacyjne. Właściwości przeciwutleniające polegają na spowalnianiu lub uniemożliwianiu powstawania niepożądanych zmian, w innych substancjach, na skutek utleniania. Niektóre OE mogą być wykorzystane w preparatach kosmetycznych jako substancje chroniące pozostałe składniki kosmetyku (takie jak oleje i tłuszcze) przed utlenieniem. Z punktu widzenia potrzeb konserwacji różnych grup kosmetyków najważniejsza wydaje się aktywność w stosunku do: *S. aureus*, *Escherichia coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* i *Aspergillus niger* [49].

4.1. Olejek tymiankowy jako środek konserwujący leczniczy i pielęgnacyjny

W produkcji kosmetycznej coraz większą uwagę zwraca się na skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego produktu. Potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji uczuleniowych oraz innych problemów zdrowotnych spowodowało rosnące zapotrzebowanie na kosmetyki naturalne, pozbawione syntetycznych barwników, aromatów i konserwantów. Alternatywą dla syntetycznych konserwantów wydają się być olejki eteryczne o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, takie jak OT. Działanie przeciwdrobnoustrojowe OT wynika głównie z obecności: tymolu, karwakrolu, γ -terpinenu czy *p*-cymenu, ale także z interakcji pomiędzy różnymi składnikami. Zaobserwowano synergizm tymolu i karwakrolu lub obu składników z eugenolem przeciwko szczepom *E. coli*. Odnotowano także działanie addytywne i antagonistyczne. Synergizm i działanie addytywne przypisuje się związkom fenolowym i alkoholowym, natomiast antagonizm wyjaśnia się jako oddziaływanie pomiędzy nieutlenionymi i utlenionymi węglowodorami monoterpenowymi [450].

Efektywność zastosowania OT w celach konserwujących jest zależna od formulacji. Badania skuteczności OT w dwóch preparatach kremowych w teście prowokacyjnym wykazały niezadowalający efekt konserwacji [51]. Wymagane kryteria skuteczności konserwacji zostały spełnione w stosunku do szczepów bakteryjnych i drożdży w jednym z preparatów, ale nie w stosunku do *Aspergillus niger*, pomimo wysokiego stężenia olejku (3%). Analizowane próbki olejku zawierały dużo tymolu (38,6% i 43%), ale stosunkowo mało karwakrolu (9,8% i 2,2%). Autorzy przyjęli, że taki stosunek obu składników fenolowych w olejku może okazać się skuteczniejszy w działaniu przeciwgrzybiczym. Ponadto, zdaniem Autorów interakcje pomiędzy składnikami OT i innymi czynnikami obecnymi w końcowej recepturze mogły mieć wpływ na aktywność olejku, prowadząc do niepełnego spełnienia kryteriów.

W produkcji kosmetycznej OE używane są także z uwagi na swoje działania przeciwutleniające. Makarova i in. [52] porównali właściwości wychwywania wolnych rodników czterech olejków eterycznych (rozmarynowego, miętoowego, lawendowego i tymiankowego) powszechnie stosowanych w produktach do pielęgnacji skóry, takich jak kremy i sole do kąpieli. Stwierdzono, że obecność wszystkich olejków eterycznych zmniejsza ilość powstających rodników, ale nie zmienia ich rodzaju.

OE stosowane są w celach pielęgnacyjnych jako naturalne dermokosmetyki. W badaniach przeprowadzonym przez Feriotto i in. [53] stwierdzono, że ekstrakt otrzymany z *T. vulgaris*, bogaty w kwas rozmarynowy, znacznie zmniejszał fosforylację indukowaną przez promieniowanie UVB i tym samym wykazywał działanie fotoprotekcyjne poprzez hamowanie białka aktywatora 1 (AP1) i MAPK. Odpowiedni dobór i formuacja pozwalają na otrzymanie wartościowych produktów o działaniu nie tylko pielęgnacyjnym. Olejki otrzymywane z roślin takich jak lawenda, tymianek, mięta pieprzowa, cynamonowiec, goździkowiec, eukaliptus, szalwia i drzewo herbaciane wykazują działanie przeciwdrobnoustrojowe. Efekt ten wynika z obecności pierścieni

aromatycznych, ugrupowań fenolowych lub pierścieni fenolowych oraz grup hydroksylowych, co w naturalny sposób zapobiega rozwojowi mikroorganizmów chorobotwórczych, ze szczególnym uwzględnieniem bakterii Gram-dodatnich [54]. Tadele i in. [55] wykazali działanie antybakteryjne *in vitro* półstałych preparatów OT w stosunku do głównych mikroorganizmów chorobotwórczych powodujących choroby skóry. Stwierdzono, że działanie przeciwdrobnoustrojowe *in vitro* 1% preparatu olejku tymiankowego do stosowania miejscowego na bazie hydrofilowej jest porównywalne z działaniem dostępnych na rynku produktów przeciwdrobnoustrojowych.

Ze względu na silne działanie przeciwbakteryjne, przeciwzapalne oraz ściągające OT coraz częściej wchodzi w skład naturalnych produktów do higieny jamy ustnej takich jak, pasty do zębów czy płukanki do ust. Pełni rolę profilaktyczną zapobiegając powstawaniu płytki nazębnej oraz leczniczą w stanach zapalnych jamy ustnej i dziąseł. Tymol znalazł również zastosowanie jako składnik czasowego wypełnienia stomatologicznego - dentyny [56-58].

4.2. Olejek tymiankowy kosmologii

OE tymianku, lawendy i szaławii muszkatolowej wskazane są w walce z łupieżem i łysieniem. OT w postaci toniku i/czy szamponu stymuluje wzrost włosów, krążenie krwi w skórze głowy, wzmacnia cebulki włosów, łagodzi łupież i przeciwdziała wypadaniu włosów. Jest silnie działającym olejkiem, może podrażniać skórę głowy. Właściwe użycie znacznie zmniejsza potencjalne ryzyko działań niepożądanych. W przypadku stosowania bezpośrednio na skórę lub skórę głowy, prawidłową procedurą jest rozcieńczenie niewielkiej ilości olejku w oleju bazowym (np. z kiełków pszenicy) lub glinkach (białej, zielonej i czarnej) [54]. Zauważono skuteczność mieszaniny olejków: tymianku (dwie krople, 88 mg), rozmarynu (trzy krople, 114 mg), lawendy (trzy krople, 108 mg) i drzewa cedrowego (dwie krople, 94 mg) w mieszaninie nośnikowych olejów roślinnych w leczeniu łysienia plackowatego skóry głowy. Wyniki te sugerują, że takie połączenie jest bezpieczne i skuteczne, oraz może być stosowane jako alternatywa terapeutyczna.

Zastosowanie OE często ogranicza ich duża lotność i tendencja do degradacji. Skuteczną strategią pozwalającą przewyciężyć te wady jest mikrokapsułkowanie. Melo i in. [59] przeprowadzili mikrokapsułkowanie OT, który we wcześniejszych badaniach wykazywał silne działanie przeciwbakteryjne na szczepy zaangażowane w rozwój trądziku. Otrzymany produkt wykazał zdolność do zatrzymywania ponad 90% OE w warunkach parowania, unikając utleniania i zmiany profilu chemicznego. Mikrokapsułki OT w kontakcie z bakteriami trądzikowymi zachowały swoje działanie bakteriobójcze. Wyniki tego badania mogą być podstawą do opracowania stabilnych i funkcjonalnych preparatów farmaceutycznych, kosmetycznych i spożywczych na bazie OE, chroniących te substancje przed degradacją i parowaniem. Olejek eteryczny otrzymywany z ziela tymianku wykazuje liczne właściwości prozdrowotne, przeciwbakteryjne oraz

pielęgnacyjne jednak przy stosowaniu na powierzchnię skóry należy pamiętać, iż może wykazywać potencjał działania uczulającego [60].

UWAGI KOŃCOWE

OT charakteryzuje się szeroką aktywnością biologiczną. Wykazano silne właściwości przeciwdrobnoustrojowe (w tym na szczepy wielolekooporne) i przeciwutleniające, a także przeciwzapalne, przeciwskurczowe, przeciwspastyczne i repelentne. Pod względem działania przeciwbakteryjnego OT odznacza się znaczną skutecznością, przewyższając niekiedy niektóre antybiotyki, głównie ze względu na wysoką zawartość karwakuolu i tymolu. Wymienione działania umożliwiają zastosowanie OT w medycynie, farmacji, produkcji spożywczej i kosmetycznej. Współczesne dermokosmetyki spełniają wygórowane wymagania medyczne, skutecznie pielęgnując skórę z różnego rodzaju problemami. OT może poprawić właściwości dermokosmetyczne produktu końcowego, nie tylko chroniąc konsumenta przed infekcjami bakteryjnymi lub grzybiczymi, ale także przyczyniając się do utrwalenia receptury.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] R. Nurzyńska-Wierdak, *Ann. UMCS*, 2015, **25**, 1
- [2] R. A. Herman, E. Ayepa, S. Shittu, S. S. Fometu, J. Wang, *Adv. Nutr. Food Sci.*, 2019, **4**, 1
- [3] H. Fidan, S. Stankov, T. Ivanova, A. Stoyanova, S. Damyanova, S. Ercisli, *Ukr. J. Food Sci.*, 2019, **8**, 227
- [4] A. Moshari-Nasirkandi, A. Alirezalu, H. Alipour, J. Amato, *Sci. Rep.*, 2023, **13**, 16987
- [5] M. Chroho, Y. Rouphael, S. A. Petropoulos, L. Bouissane, *Antibiotics*, 2024, **13**, 139
- [6] R. Morales, Taylor & Francis, London, 2002, pp. 1-43
- [7] B. M. Lawrence, A. O. Tucker, CRC Press, 2002, pp. 266-276
- [8] S. Battaglia, www.salvatorebattaglia.com.au, 2020
- [9] L. Barros, S. A. Heleno, A. M. Carvalho, I. C. Ferreira, *LWT-Food Sci. Technol.*, 2010, **43**, 544
- [10] A. S. Silva, D. Tewari, A. Sureda, I. Suntar, T. Belwal, M. Battino, ... & S. F. Nabavi, *Trends Food Sci. Technol.*, 2021, **117**, 218
- [11] E. M. Dauqan, A. Abdullah, *J. App. Biol. Biotech.*, 2017, **5**, 17
- [12] D. Hammoudi Halat, M. Krayem, S. Khaled, S. Younes, *Nutrients*, 2022, **14**, 2104
- [13] V. Prasanth Reddy, K. Ravi Vital, P. V. Varsha, S. Satyam, *Med. Aromat. Plant.*, 2014, **3**, 2167
- [14] M. V. Kryvtsova, I. Salamon, J. Koscova, D. Bucko, M. Spivak, *Biosyst. Divers.*, 2019, **27**, 270
- [15] A. Nuro, J. Salihila, D. Shengjergji, D. Peci, A. Dervishi, *Zastita Materijala*, 2020, **6**, 5
- [16] F. A. Agili, *Middle East J. Sci. Res.*, 2014, **21**, 1670
- [17] H. S. Aljabeili, H. Barakat, H. A. Abdel-Rahman, *FNESC.*, 2018, **9**, 433
- [18] E. A. Soto-Mendivil, J. F. Moreno-Rodríguez, M. Estarrón-Espinosa, J. A. García-Fajardo, E. N. Obledo-Vázquez, *e-Gnosis*, 2006, **4**, 1
- [19] A. Fijałkowska, A. Wesołowska, R. Rakoczy, M. Jedrzejczak-Silicka, *Chem. Process Eng*, 2024, **45**, 1
- [20] O. Borugă, C. Jianu, C. Mișcă, I. Golet, A. T. Gruia, F. G. Horhat, *J. Med. Life*, 2014, **7**, 56

- [21] L. Galovičová, P. Borotová, V. Valková, N. L. Vukovic, M. Vukic, J. Štefániková, H. Dúranová, P.Ł Kowalczewsk, N. Cmiková, M. Kačániová, *Plants*, 2021, **10**, 1959
- [22] M. Micucci, M. Protti, R. Aldini, M. Frosini, I. Corazza, C. Marzetti, ... & R. Budriesi, *Biomolecules*, 2020, **10**, 860
- [23] A. Alizadeh, O. Alizadeh, G. Amari, M. Zare, *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, 2013, **16**, 59
- [24] S. T. Krause, P. Liao, C. Crocoll, B. Boachon, C. Förster, F. Leidecker, ... & J. Degenhardt, *PNAS.*, 2021, **118**, 1
- [25] A. Kowalczyk, M. Przychodna, S. Sopata, A. Bodalska, I. Fecka, *Molecules*, 2020, **25**, 4125
- [26] M. Imran, M. Aslam, S. A. Alsagaby, F. Saeed, I. Ahmad, M. Afzaal *et al.* S. Islam, *J. Food Sci. Nutr.*, 2022, **10**, 354
- [27] K. Skalicka-Woźniak, M. Walasek, T.M. Aljarba, P. Stapleton, S. Gibbons, J. Xiao, J.J. Łuszczki, *Chem. Toxicol.*, 2018, **120**, 472
- [28] G. Horváth, K. Ács. *Flavour Fragr. J.*, 2015, **30**, 331
- [29] D. Trojanowska, P. Paluchowska, Ł. Soja, A. Budak, *Acta Pol. Pharm.* 2016, **73**, 975
- [30] S. K. Aldosary, S. N. A. El-Rahman, S. S. Al-Jameel, N. M. Alromihi, *Braz. J. Biol.*, 2021, **83**, 1
- [31] A. Arrais, E. Bona, V. Todeschini, A. Caramaschi, N. Massa, M. Roncoli, ... & V. Gianotti, *Pharmaceutics*, 2023, **15**, 914
- [32] J. Reichling, *Planta Med.*, 2022, **88**, 587
- [33] S. Vimalanathan, J. Hudson, *Am. J. Essent. Oil Nat. Prod.*, 2014, **2**, 47
- [34] C. Catella, M. Camero, M. S. Lucente, G. Fracchiolla, S. Sblano, M. Tempesta, ... & G. Lanave, *Res. Vet. Sci.*, 2021, **137**, 44
- [35] S. Čavar Zeljković, E. Schadich, P. Džubák, M. Hajdúch, P. Tarkowski, *Front. Pharmacol.*, 2022, **13**, 893634
- [36] H. Niksic, F. Becic, E. Koric, I. Gusic, E. Omeragic, S. Muratovic, i in. K. Duric, *Sci. Rep.*, 2021, **11**, 13178
- [37] Z. Heidari, A. Salehzadeh, S.A. Sadat Shandiz, *S. Biotech*, 2018, **8**, 177.
- [38] I. Davkova, Z. Zhivikj, I. C. Karanfilova, A. Trajkovska, V. Stoilkovska, G. S. Gjorgievska, i in. Karapandzova, M. *World*, 2024, **3**.
- [39] E. Kołaczowska, *Kosmos* 2007, **56**, 27
- [40] F. Maione, R. Russo, H. Khan, N. Mascolo, *Nat. Prod. Res.*, 2016, **30**, 1343
- [41] W. Abdelli, F. Bahri, A. Romane, M. Höferl, J. Wanner, E. Schmidt, L. Jirovetz, *Nat. Prod. Comm.*, 2017, **12**, 611
- [42] E. Vassiliou, O. Awoleye, A. Davis, S. Mishra, *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 6936
- [43] A.S. Butt, N. Nisar, T.A. Mughal, N. Ghani, I. Altaf, *J. Pak. Med. Assoc.*, 2019, **69**, 1479
- [44] W.-S. Choi, B.-S. Park, S.-K. Ku, S.-E. Lee, *Journal of the American Mosquito Control Association* 2002, **18**, 348
- [45] P. Paudel, F.M. Shah, D.K. Guddeti, A. Ali, J. Chen, L.A. Khan, X.-C. Li, *Insects* 2023, **14**, 1
- [46] S.K. Chung, J.Y. Seo, J.H. Lim, H.H. Park, M.J. Yea, H.J. Park, *J. Food Sci.* 2013, **78**, 709
- [47] M. Szczepanik, B. Zawitowska, A. Szumny. *Allelopathy J.* 2012, **30**, 129
- [48] P. Gupta, S. Preet, Ananya, N. Singh, *Sci. Rep.*, 2022, **12**, 4335
- [49] M. Adaszyńska, M. Swarczewicz, *Wiad. Chem.*, 2012, **66**, 139
- [50] M. Dreger, K. Wielgus, *Herba Pol.*, 2013, **59**, 142
- [51] I. Manou, L. Bouillard, M. J. Devleeschouwer, A. O. Barel, *J. Appl. Microbiol.*, 1998, **84**, 368
- [52] K. Makarova, K. Drażkowska, B. Suska, K. Zawada, I. Wawer, *Nukleonika*, 2015, **60**, 461
- [53] G. Feriotto, N. Marchetti, V. Costa, S. Beninati, F. Tagliati, C. Mischiati, *Chem. Biodiversity*, 2018, **15**.
- [54] U. S. Abelan, A. C. de Oliveira, É. S. P. Cacoci, T. E. A. Martins, V. M. Giacon, M. V. R. Velasco, C. R. R. D. C. Lima, *J. Cosmet. Dermatol.*, 2022, **21**, 1407

- [55] A. Tadele, K. Urga, N. Gameda, H. Lemma, D. Melaku, K. Mudie., *Ethiop. Pharm. J.*, 2008, **26**, 103
- [56] D. Jałozza, M. Kamińska-Jałozza, *Herbalism*, 2015, **1**, 76
- [57] J. Pytko - Polończyk, B. Muszyńska, *Med. Int. Rev.*, 2016, **27**, 68
- [58] A. Kwiatkowska, A. Mielczarek, T. Gajewski, *Nowa Stomatologia*, 2017, **22**, 148
- [59] G.E.M. Melo, K.F. López, G.L. Méndez, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2015, **44**, 189
- [60] E. Omeragic, M. Dedic, A. Elezovic, *et al.* Application of direct peptide reactivity assay for assessing the skin sensitization potential of essential oils. *Sci Rep* 2022, **12**, 7470.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 kwietnia 2024 r.

**TAUTOMERYCZNA TRANSFORMACJA
W TIOSEMIKARBAZONACH POCHODNYCH
ALFA-AMINOKETONÓW NOWĄ METODĄ
SYNTEZY POCHODNYCH HYDROKSY-
TIOSEMIKARBAZONÓW, JAKO ZWIĄZKÓW
O POTENCJALNEJ AKTYWNOŚCI
BIOLOGICZNEJ**

TAUTOMERIC TRANSFORMATION OF
THIOSEMICARBAZONES DERIVED FROM ALPHA-
AMINOKETONES WITH A NEW METHOD FOR THE
SYNTHESIS OF HYDROXY-THIOSEMICARBAZONE
DERIVATIVES AS COMPOUNDS WITH POTENTIAL
BIOLOGICAL ACTIVITY

Dariusz Kozakiewicz

*DK CHEM Organic Synthesis LTD Sp. K
Ul. Grunwaldzka 1, 43-600 Jaworzno
e-mail: biuro@dk-chem.pl*

Abstract
Wprowadzenie
1. Cel badań
2. Synteza i analiza tiosemikarbazonów
3. Część eksperymentalna
4. Podsumowanie
Piśmiennictwo cytowane

Dr. Inż. Dariusz Kozakiewicz urodził się 1984r. W 2009 roku zdobył tytuł magistra inżyniera na Wydziale Chemii Politechniki Śląskiej w Gliwicach. W 2020 roku obronił pracę doktorską na Uniwersytecie Śląskim w Katowicach. Od 2010 roku prowadzi własną działalność gospodarczą zajmującą się syntezami związków chemicznych na zlecenie oraz prowadzi własne badania naukowe. Jest autorem patentów oraz publikacji.



<https://orcid.org/0009-0000-4782-4259>

ABSTRACT

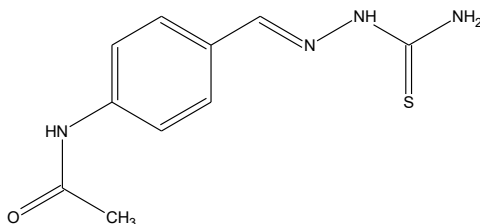
Thiosemicarbazones are an important pharmacophore that gives biological activity to chemical molecules, which is why these compounds are of great interest in the pharmaceutical industry. During research on the possibility of obtaining alpha-aminothiosemicarbazones by reacting alpha-aminoketones with thiosemicarbazide, the phenomenon of rearrangement of the thiosemicarbazide group with the cleavage of the appropriate amine and the formation of a neighboring hydroxyl group was observed. This publication describes this reaction as a new method for obtaining hydroxy-thiosemicarbazone derivatives, which may result in the future development of a number of new thiosemicarbazone derivatives with significant biological properties of particular interest to the pharmaceutical industry.

Keywords: thiosemicarbazones, antiparasitic agents

Słowa kluczowe: tiosemikarbazony, przeciw pasożytnicze związki

WPROWADZENIE

Tiosemikarbazony TSC są związkami obdarzonymi szeroką gamą właściwości chemicznych, również tych odpowiedzialnych za ich aktywność biologiczną [1]. Początki zainteresowania właściwościami farmakologicznymi TSC sięgają lat 40 XX wieku. Badania prowadzone były wówczas głównie pod kątem zastosowania ich w leczeniu gruźlicy. Pierwszym lekiem wprowadzonym na rynek ze strukturą tiosemikarbazonu był tioacetazon. W momencie wprowadzenia na rynek był to jedyny skuteczny lek przeciwko prątkowi gruźlicy.

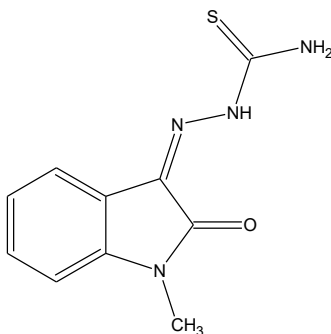


Wzór 1. Tioacetazon

Structure 1. Thioacetazone

Przeciwprątkowa aktywność TSC zwracała uwagę naukowców na całym świecie przez kolejne dekady [2], [3], [4], [5], [6]. Wprowadzono do lecznictwa między innymi Conteben i Solvoteben [7]. Odkrycia te przyczyniły się do wzrostu zainteresowania tą grupą funkcyjną i w ciągu ostatnich 20 lat możemy zaobserwować szczególnie wzmoczoną koncentrację uwagi nad tą grupą związków. Dowiedziono w kolejnych publikacjach właściwości przeciwnowotworowych, antygrzybiczych, przeciwwirusowych, czy przeciw pasożytniczych. Szczególną uwagę poświęcano połączeniom TSC z izatyną, pochodnym acetofenonu i propiofenonu oraz fenyloacetone[m] [8].

W 1965 roku wprowadzono na rynek najbardziej znany lek zawierający w strukturze tiosemikarbazon – metisazon. Znalazł on zastosowanie medyczne w leczeniu ospy. Jest to lek przeciwwirusowy hamujący syntezę mRNA .



Wzór 2. Metisazon

Structure 2. Metisazone

Zainspirowało to dalsze badania nad antywirusowymi właściwościami TSC [9]. Opracowano szereg pochodnych aldehydu nikotynowego, acetofenonu i propiofenonu, również z grupą aminową przy atomie węgla α . Związki tego typu posiadają zdolność hamowania enzymów kruzeiny i trypanotyonu, co jest istotne w zwalczaniu choroby Chagasa wywołanej przez świdorowce [10], [11], [12], [13], [14], [15].

Pochodne acetofenonu oprócz ich właściwości przeciwpasożytniczych i antybakteryjnych, wykazały również zdolność aktywacji tyrozynazy odpowiedzialnej za produkcję barwnika melaminy. Na takie substancje występuje zapotrzebowanie przede wszystkim w Chinach, gdzie jasna karnacja świadczy o pozycji społecznej i w sprzedaży można znaleźć kosmetyki zawierające substancje wybielające [16].

Obecnie prowadzi się badania nad potencjalnymi lekami przeciwwirusowymi i nowymi cytostatykami przez syntezę tiosemikarbazydu z pochodnymi izatyny. Podejrzewa się, że tak powstałe struktury nie będą podatne na zjawisko wielolekooporności, która jest spowodowana przez nadaktywność transporterów błonowych, głównie glikoproteiny-P (P-gp) [17], [18].

Zainteresowanie wzbudza także zdolność kompleksowania metali przez tiosemikarbazony. Takie struktury, zwykle odbiegają znacznie właściwościami od pojedynczych ligandów i wykazują specyficzne właściwości biologiczne. Podążając tą ścieżką opracowano kompleksy niklu i miedzi z tiosemikarbazonami mentonu i pirydoksalu hamującymi replikację wirusa HIV [19]. Podobne badania prowadzono z pochodnymi indanonu pod kątem zastosowania przeciwko wirusowi HCV wywołującemu wirusowe zapalenie wątroby typu C [20]. Zdolność kompleksowania żelaza przez połączenia TSC z morfoliną i piperazyną może stworzyć nowe trendy w terapiach przeciwnowotworowych. Komórki nowotworowe wykazują zwiększone zapotrzebowanie na żelazo, które jest niezbędne do sprawnego funkcjonowania reduktazy rybonukleotydu odpowiedzialnej za syntezę DNA. Selektywnie działające chelatory żelaza mogą skutecznie opóźnić rozrost komórek rakowych [21]. Prace nad kolejnymi kompleksami TSC przedstawił rumuńsko-

mołdawski zespół, który zbadał właściwości biologiczne ich połączeń z miedzią, wanadem oraz niklem wobec bakterii i grzybów [22].

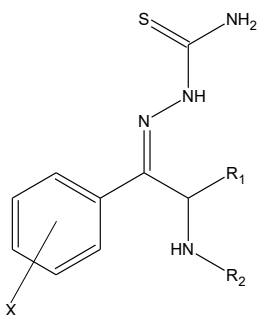
Duże nadzieje wiąże się z możliwością opracowania skutecznego leku przeciw wirusowi Denga, który infekuje, co roku około 50 mln osób na świecie. Badania w tym kierunku prowadzono nad połączeniami indolowych pochodnych tiosemikarbazonów z aminokwasami. Okazało się, że struktury takie hamują zdolność replikacji wirusa, co może być związane z oddziaływaniem podstawników aminokwasowych z wirusowym białkiem NS3 [23].

Obecnie głównym problemem uniemożliwiającym powszechne zastosowanie kliniczne pochodnych tiosemikarbazonów mimo obiecujących aktywności biologicznych to wysoka cytotoksyczność otrzymanych związków oraz niska biodostępność spowodowana podatnością do agregacji cząstek. Tą ostatnią niedogodność częściowo można niwelować przez kompleksowanie lub wprowadzenie grupy aminowej do związku. Chlorowodorki, które łatwo tworzą aminy znacznie poprawiają biodostępność.

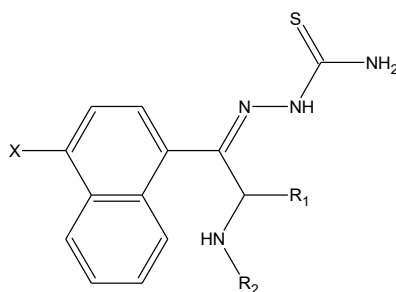
Dotychczasowe odkrycia potwierdzone licznymi publikacjami naukowymi potwierdzają duży potencjał biologiczny związków zawierających tiosemikarbazony w strukturze. Związki takie mogą w przyszłości stać się godnymi uwagi farmaceutykami, które odegrają znaczącą rolę terapeutyczną. Uzasadnia to dalsze badania w tym kierunku.

Cel badań

Celem niniejszej publikacji było otrzymanie związków o strukturze zbliżonej do związków znanych z aktywności przeciw pasożytniczych. Ogólną strukturę projektowanych związków przedstawia wzór 3 i 4.

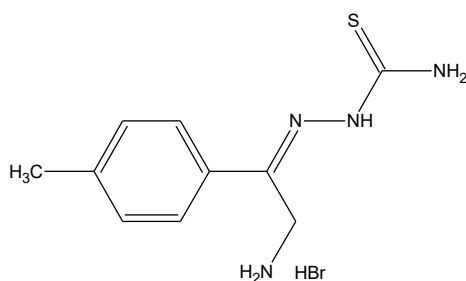
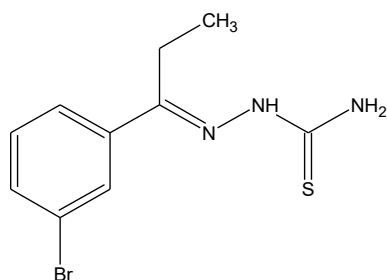


Wzór 3. Planowana struktura
Structure 3. Planned structure



Wzór 4. Planowana struktura
Structure 4. Planned structure

W literaturze znaleźć możemy podobne struktury, głównie pochodne acetofenonu i propiofenonu wykazujące aktywność przeciw pasożytniczą. Wzory 5 i 6 przedstawiają przykładowe struktury związków, które były przedmiotem badań nad potencjalnymi lekami na chorobę Chagasa wywołaną przez świrdowce.

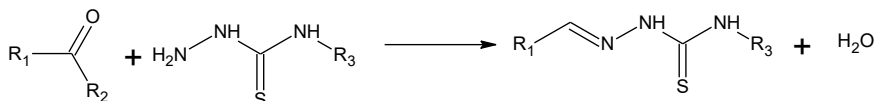
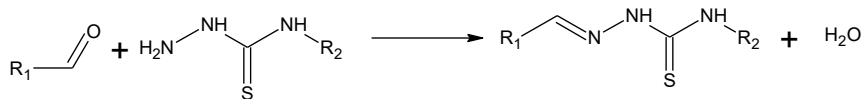
Wzór 5. Inhibitor kruzeiny IC₅₀ 6,3 μMStructure 5. Cruzain inhibitors IC₅₀ 6,3 μMWzór 6. Inhibitor kruzeiny IC₅₀ 100 nMStructure 6. Cruzain inhibitors IC₅₀ 100 μM

Związki te okazały się trypanocydami skutecznie hamującymi aktywność enzymu kruzeiny. Enzym ten jest proteazą cysteinową wytwarzaną przez świdrowce i odpowiedzialny jest między innymi za obchodzenie mechanizmów obronnych gospodarza. Pasożyt doprowadza w ten sposób do przewlekłej fazy choroby, która jest śmiertelna. Badania nad skutecznymi inhibitorami kruzeiny rodzą nadzieje nad opracowaniem efektywnych leków na chorobę Chagasa, która według szacunków dotyka około 10 mln osób rocznie, z czego 30% zakażonych doświadcza fazy przewlekłej. Obecnie stosowane leki na tą chorobę to benznidazol, nitroimidazol, nifurtimoks i nitrofurantoina. Niestety działają one tylko w fazie ostrej choroby, a w fazie przewlekłej są nieskuteczne. Projektowane tiosemikarbazony działające bezpośrednio na kruzeinę mogą okazać się efektywnymi i stosunkowo tanimi lekami na tą tropikalną chorobę dotykającą przeważnie społeczeństwo ubogich krajów.

Dlatego na podstawie podobieństwa strukturalnego do przedstawionych związków pochodne katynonu podstawione tiosemikarbazodem mogą okazać się interesującymi związkami przeciw pasożytniczymi.

Synteza i analiza tiosemikarbazonów

Podstawową metodą otrzymywania tiosemikarbazonów jest reakcja tiosemikarbazylu z aldehydami lub ketonami w alkoholu z dodatkiem kwasu octowego i octanu sodu.



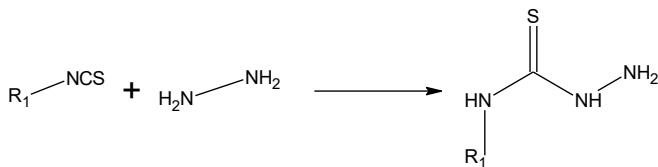
Schemat 1. Synteza tiosemikarbazonów

Scheme 1. Synthesis of thiosemicarbazones

Jako R_2 i R_3 w tiosemikarbazylu może występować zarówno wodór jak i stosunkowo szerokie spektrum grup funkcyjnych.

Możemy również wymienić modyfikacje syntezy, umożliwiające otrzymanie podstawionych tiosemikarbazonów jak:

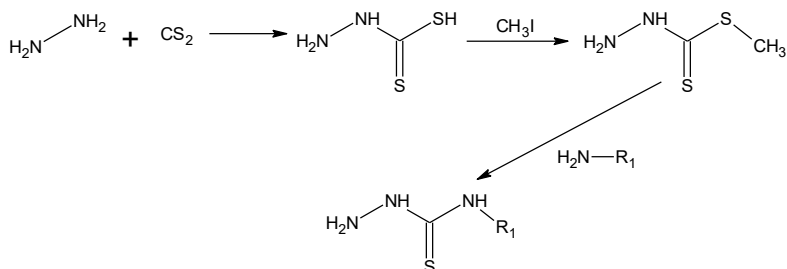
Reakcje izotiocyanianów z siarczanem hydrazyny. Otrzymuje się wówczas podstawiony tiosemikarbazyl, który można poddać następnie reakcji z odpowiednim aldehydem lub ketonem.



Schemat 2. Synteza podstawionych tiosemikarbazylów

Scheme 2. Synthesis of substituted thiosemicarbazides.

Reakcje hydrazyny z disiarczkiem węgla, a następnie z jodkiem metylu. Uzyskany merkaptan poddaje się reakcji z odpowiednio podstawioną aminą otrzymując podstawiony tiosemikarbazyl, z którego w reakcji z aldehydem lub ketonem można otrzymać interesujący tiosemikarbazon.



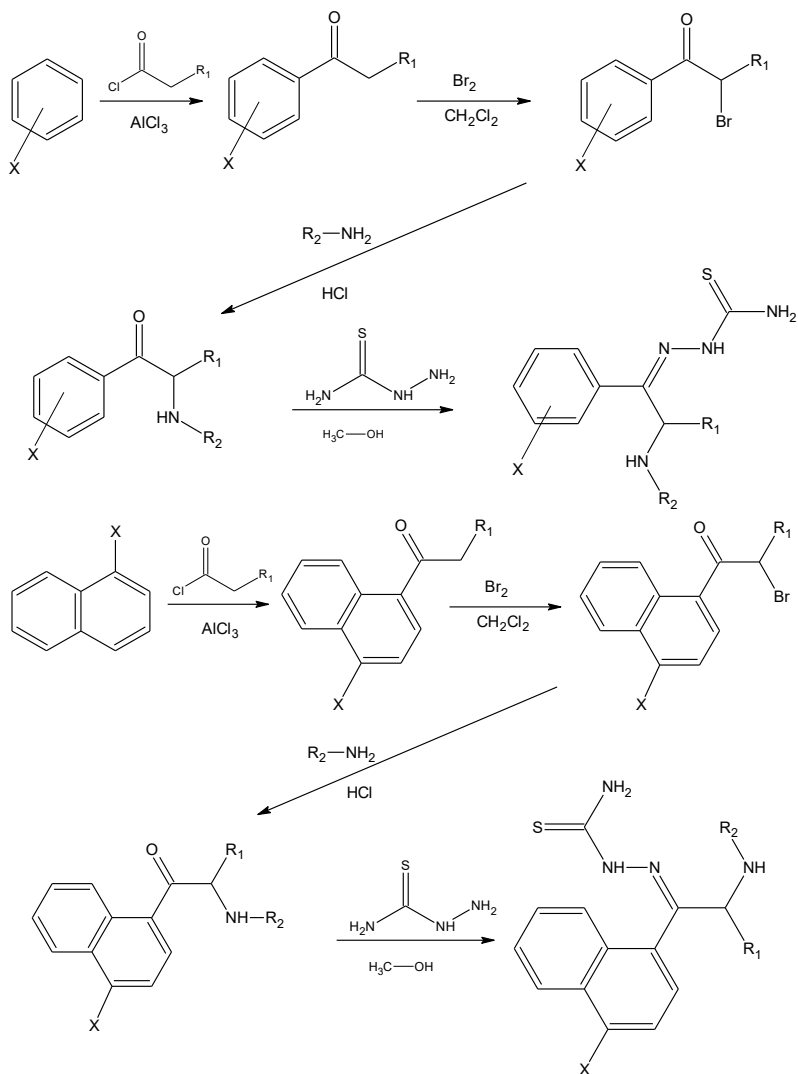
Schemat 3. Synteza podstawionych tiosemikarbazydów

Scheme 3. Synthesis of substituted thiosemicarbazides

Z pośród znanych metod syntezy tiosemikarbazonów, wymienionych powyżej, wybrano bezpośrednią reakcję pomiędzy tiosmikarbazydem, a odpowiednim ketonem według wariantu pierwszego. Modyfikacja polegała na prowadzeniu reakcji w obecności octanu sodu bez kwasu octowego. Jest to najdogodniejsza metoda, w której stosuje się tanie i nietoksyczne odczynniki.

Celem syntezy było otrzymanie biblioteki związków zbliżonych strukturalnie do związków przedstawionych wzorami 5 i 6, których badania biologiczne ujawniły ich aktywności przeciw pasożytnicze, głównie przeciwko chorobie Chagasa wywołanej przez świdrowce.

Pochodne alfa-aminoketonów syntezowano znanymi metodami według patentów [24], [25]. Natomiast syntezę pochodnych tiosemikarbazonów prowadzono w mieszaninie wody z alkoholem metylowym z dodatkiem octanu sodu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, a czas ogrzewania wynosił od 10 minut do 2 godzin. Otrzymany surowy tiosemikarbazon oczyszczano przez krystalizację stosując różne mieszaniny rozpuszczalników. Cały proces przedstawia schemat 4.



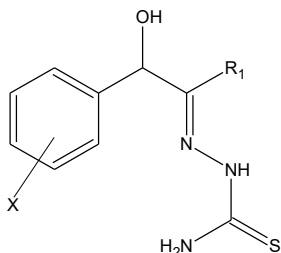
Schemat 4. Procedura syntezy
Scheme 4. Synthesis procedure

Temperatury topnienia otrzymanych związków oznaczano metodą manualną w szklanych kapilarach zanurzonych w kolbce wypełnionej podgrzewanym olejem.

Analizę NMR $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ wykonano na spektrometrze Bruker model Ascend 500 MHz przy częstotliwości 500 i 126 MHz oraz Bruker Avance III 400 MHz FT-NMR o częstotliwości 400 i 101 MHz, wykorzystując jako rozpuszczalnik deuterowny dimetylosulfotlenek.

Analiza widm NMR otrzymanych produktów reakcji pomiędzy TSC, a pochodnymi katynonu wykazała, że produkty reakcji są odmienne od planowanych. Analiza sygnałów H^1 NMR oraz C^{13} NMR potwierdza, że produktem reakcji jest tiosemikarbazon jednak

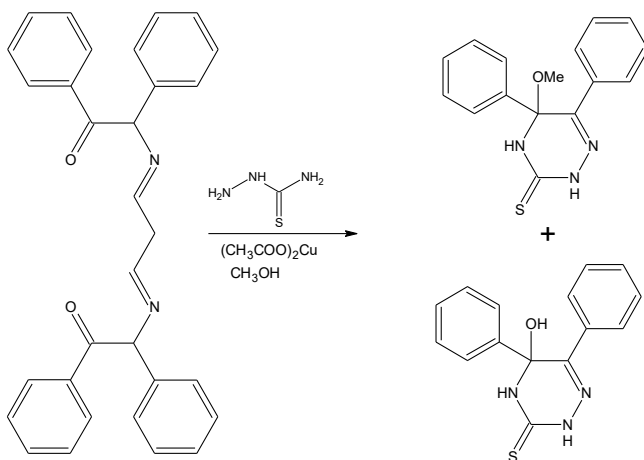
na widmach zarówno H^1 jak i C^{13} nie obserwuje się sygnałów od grup alifatycznych powiązanych z grupą aminową. Prawdopodobny produkt syntezy wynikający z interpretacji widm NMR przedstawia wzór 7. Taka interpretacja zgadza się także z widmem MS.



Wzór 7. Struktura zgodna z interpretacją widm NMR.

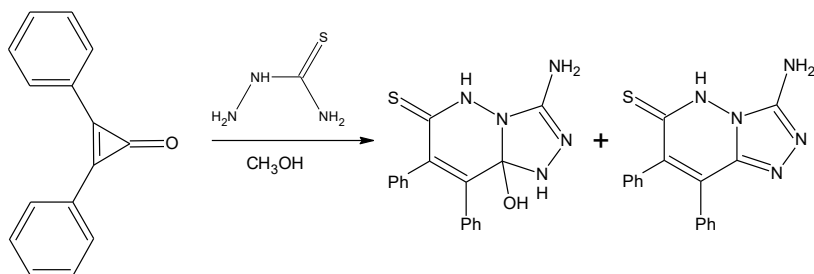
Structure 7. The structure is consistent with the interpretation of NMR spectra.

Produktów takich nie obserwowano dotychczas w reakcjach TSC. Warto w tym miejscu dodać, że TSC tworzyć może niestandardowe produkty reakcji ze związkami zawierającymi grupę karbonylową [26], [27] w tym produkty cyklizacji przedstawione na schematach 5 oraz 6. Potencjalne produkty przeprowadzonych reakcji przedstawiono na schemacie 7. Analiza potencjalnych produktów reakcji prowadzonych w obecnej pracy może prowadzić do hipotezy, że otrzymane związki mogą powstać w wyniku decyklizacji produktów reakcji przedstawionej na schemacie 5. Jednak analiza widm NMR wskazuje na produkt reakcji przedstawiony na schemacie 7.



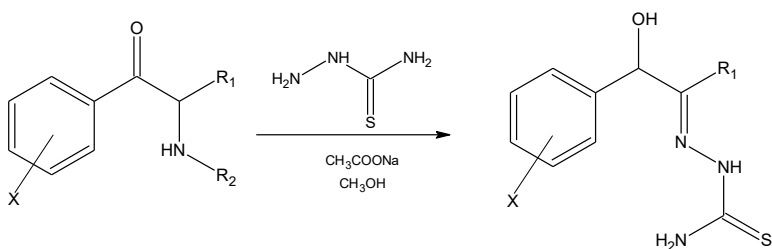
Schemat 5. Reakcje cyklizacji tiosemikarbazonów.

Scheme 5. Cyclization reactions of thiosemicarbazones.



Schemat 6. Reakcje cyklizacji tiosemikarbazonów.

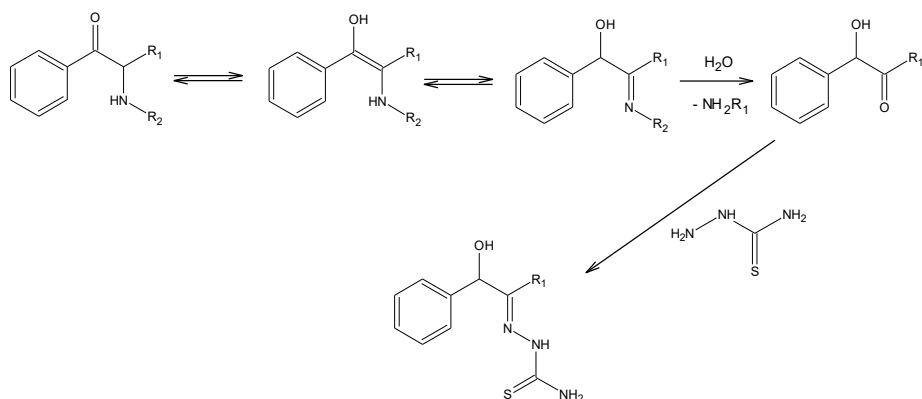
Scheme 6. Cyclization reactions of thiosemicarbazones.



Schemat 7. Potwierdzony przebieg reakcji.

Scheme 7. Confirmed reaction course.

Możliwe, że produkt taki może powstać nie tylko w wyniku decyklizacji produktu reakcji przedstawionej na schemacie 5. Podejrzewać również można, że dochodzi do utworzenia produktu przejściowego powstałego w wyniku enolizy alfa-aminoketonu w zasadowym środowisku. Następnie eliminacja grupy aminowej i addycja tiosemikarbazynu do powstałej grupy ketonowej prowadziłyby do powstania finalnego produktu przedstawionego schematem 7. Hipotetyczny mechanizm reakcji przedstawiony na schemacie 8 obejmować musi tautomeryczne przegrupowanie oraz eliminację grupy aminowej inicjowane addycją wody do powstającej iminy. Możliwe, że zasadowość grupy aminowej odgrywa w mechanizmie szczególną rolę.



Schemat 8. Hipotetyczny mechanizm reakcji.

Scheme 8. Hypothetical reaction mechanism.

Szczegółową analizę widm NMR przedstawionych rysunkami 1 do 7 omówiono na przykładzie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Pozwala ona w pełni potwierdzić strukturę przedstawioną wzorem 7. Na widmie H^1 widoczny jest w granicach 1,7 ppm singlet pochodzący od grupy metylowej, co świadczy o braku sąsiedztwa atomu węgla związanego z wodorem. Pik w granicach 5,2 ppm pochodzi od wodoru grupy hydroksylowej, który tworzy wiązania wodorowe z wodorami azotowymi, co jest przyczyną jego znacznego przesunięcia w kierunku wyższych wartości przesunięć chemicznych. Sygnał przy 5,9 ppm jest charakterystyczny dla wodoru węgla benzyłowego sąsiadującego z elektroujemnymi podstawnikami. Sygnał ten jest dubletem, a stała sprzężenia (4,7-5,0 Hz) świadczy o sprzężeniu z grupą OH. Piki pochodzące od wodorów aromatycznych świadczą, że struktura pierścienia nie zmienia się względem substratu. Sygnały pochodzące od wodorów azotowych tworzących strukturę tiosemikarbazonu odtwarzają podręcznikowe wartości dla takiej funkcji. Podwójny singlet w granicach 8 ppm jest charakterystyczny dla końcowej grupy NH_2 , natomiast pojedynczy singlet w granicach 10 ppm odpowiada wodorowi grupy NH. Rysunki od 1 do 5 przedstawiają przyporządkowanie sygnałów poszczególnym wodom cząsteczki.

Na widmach H^1 nie występują również charakterystyczne piki w granicach 9,5 ppm pochodzące od wodorów protonowanego atomu azotu grupy aminowej w postaci chlorowodoru. Wskazywało by to na przyłączenie tiosemikarbazonydu w pozycję 2-propylu i eliminacją całej grupy alkoaminowej.

Przyglądając się widmom C^{13} , poszczególne sygnały także można przypisać strukturze przedstawionej wzorem 7. Sygnał w granicach 12 ppm odpowiada grupie metylowej. Sygnał w granicach 75 ppm jest typowym przesunięciem dla benzyłowego atomu węgla połączonego z grupą hydroksylową. Tak jak na widmach H^1 sygnały od węgla aromatycznych wskazują na nienaruszoną strukturę aromatyczną względem substratu. Nastąpiło jedynie znaczne przesunięcie do wartości ok 142 ppm aromatycznego atomu węgla związanego z benzyłowym węglem, co jest logiczne, gdyż

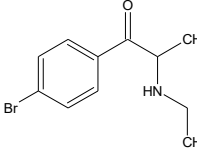
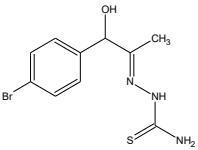
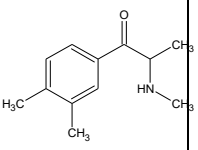
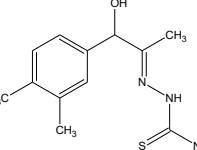
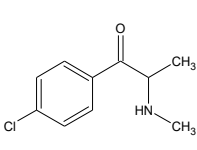
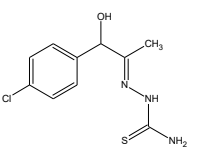
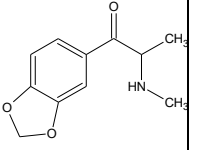
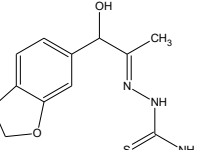
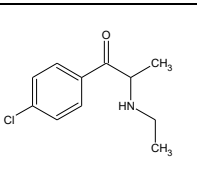
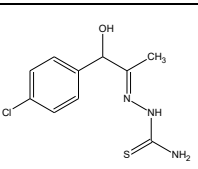
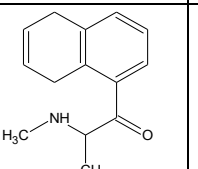
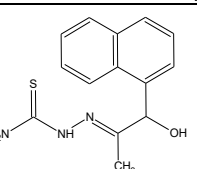
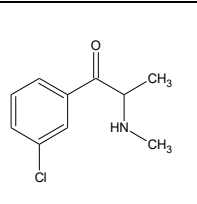
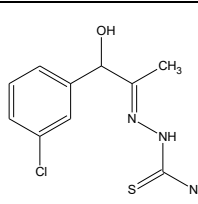
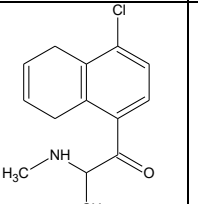
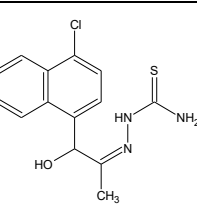
odpowiada za to zmiana rozkładu elektronowego cząsteczki spowodowana przyłączeniem elektroujemnych podstawników. Kolejny sygnał przy wartości ok 154 ppm odpowiada węglowi C=N, oraz pik w granicach 180 ppm charakteryzujący ugrupowanie C=S.

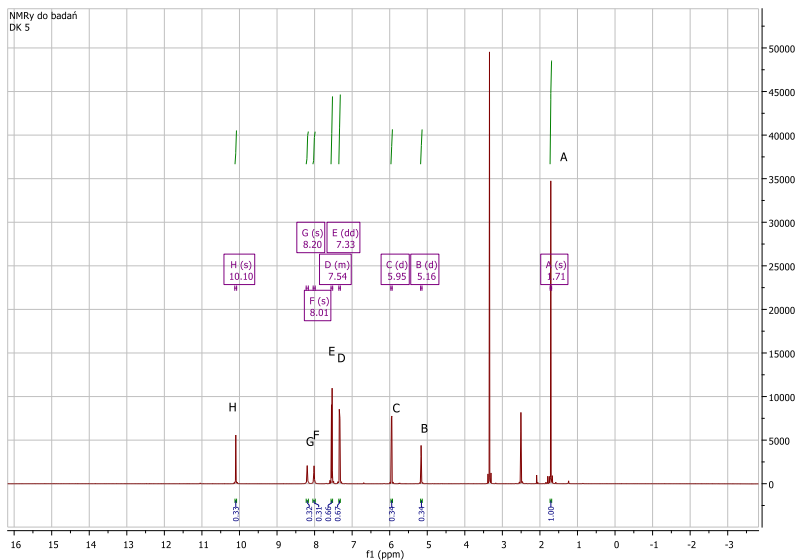
Kolejnym argumentem potwierdzającym powstawanie struktury pokazanej na schemacie 7, jest fakt, że jeśli w reakcji następuje eliminacja całej grupy alkiloaminowej, to wychodząc z chlorowodoru alfa-etyloaminobutyrylofenonu jak i alfa-metyloaminobutyrylofenonu powinniśmy otrzymać ten sam produkt, czyli tiosemikarbazon 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu. Podobnie w przypadku zastosowania w reakcji chlorowodoru alfa-metyloamino-3-chloropropiofenonu i chlorowodoru alfa-etyloamino-3-chloropropiofenonu powinniśmy otrzymać tiosemikarbazon 1-(3-chlorofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu natomiast z chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropiofenonu i chlorowodoru alfa-etyloamino-4-chloropropiofenonu powinien powstać tiosemikarbazon 1-(4-chlorofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu. Obserwując widma NMR produktów reakcji można stwierdzić, że są one identyczne. Również temperatury topnienia produktów wymienionych reakcji są identyczne. Stosowane substraty i otrzymane z nich produkty przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Stosowane substraty i otrzymane produkty reakcji.

Table 1. Substrates used and reaction products obtained.

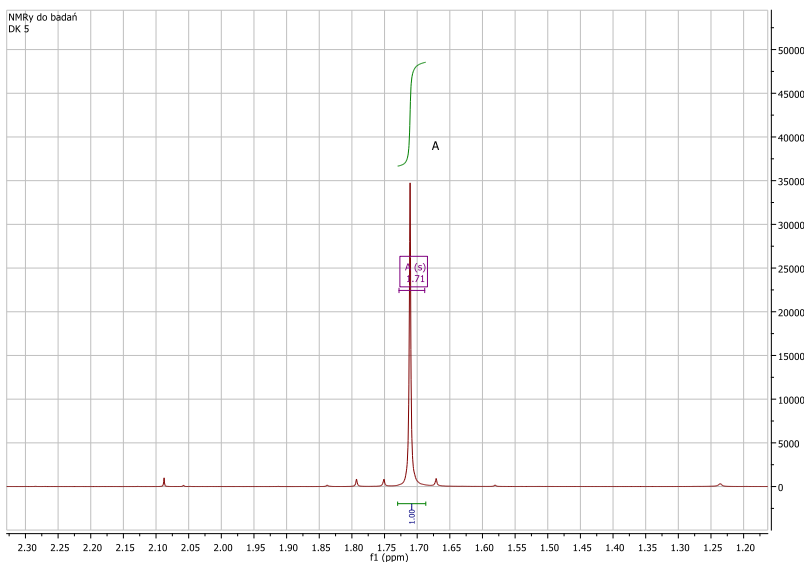
L.p	Wzór substratu	Wzór produktu	L.p	Wzór substratu	Wzór produktu
1			9		
2			10		
3			11		
4			12		

5			1 3		
6			1 4		
7			1 5		
8			1 6		



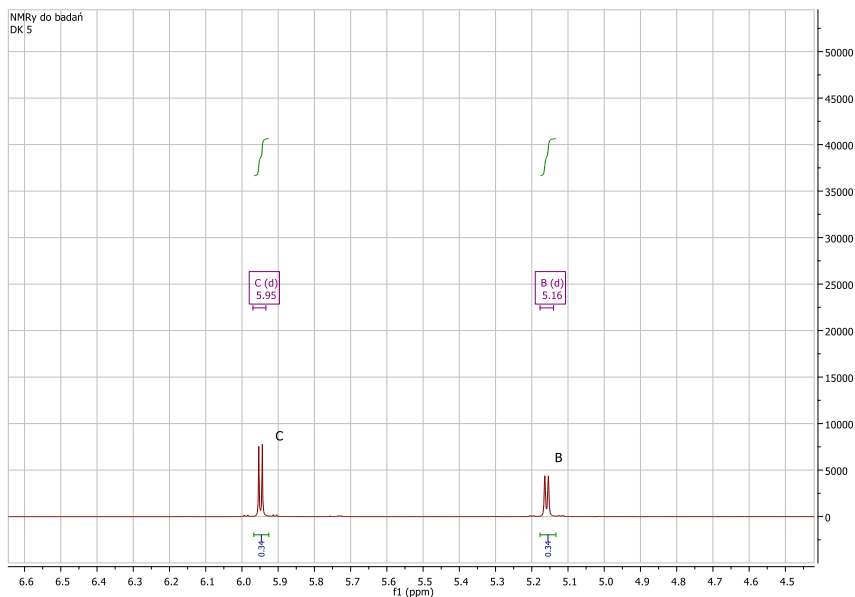
Rysunek 1. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu. Sygnały 3,4 ppm oraz 2,5 ppm to zanieczyszczenia pochodzące od wody i rozpuszczalnika.

Figure 1. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. The 3.4 ppm and 2.5 ppm signals are impurities from water and solvent.



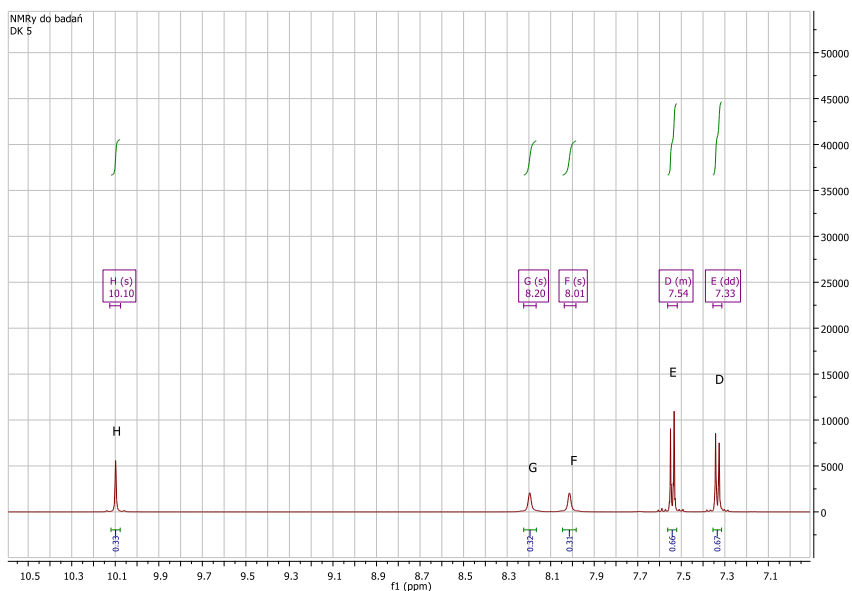
Rysunek 2. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.

Figure 2. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. Enlarged view



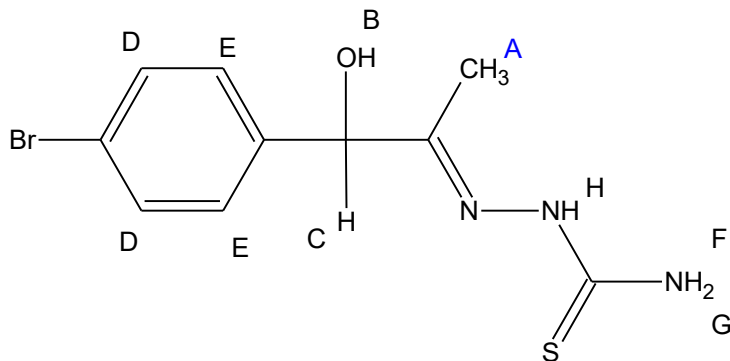
Rysunek 3. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.

Figure 3. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. Enlarged view.

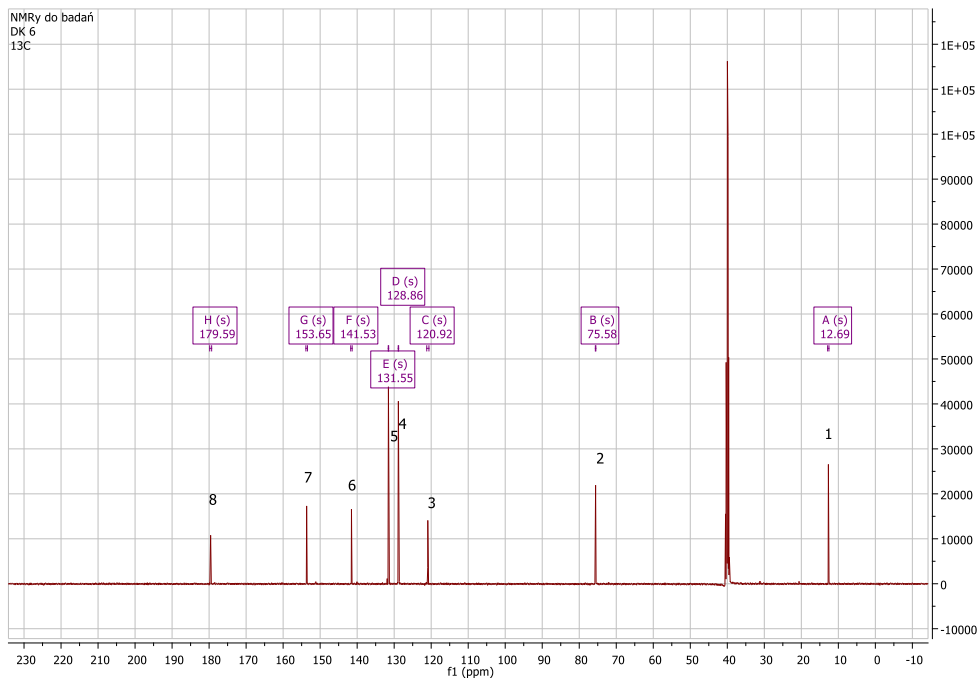


Rysunek 4. Widmo H^1 NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w powiększeniu.

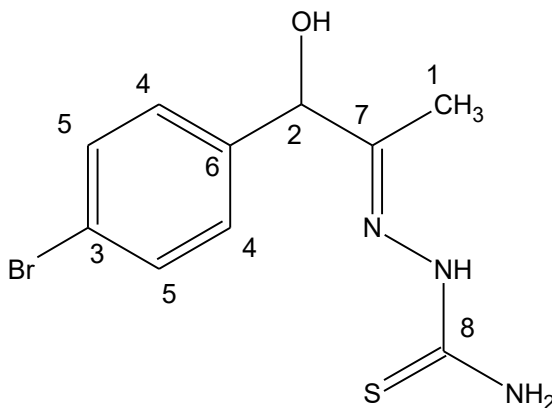
Figure 4. Spectrum H^1 NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one. Enlarged view



Rysunek 5. Wzór tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu przyporządkowujący sygnały widma H^1 NMR wodom zawartym w cząsteczce.
 Figure 5. Structure of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one thiosemicarbazones. Assignment of H^1 NMR spectrum signals to hydrogens contained in the molecule

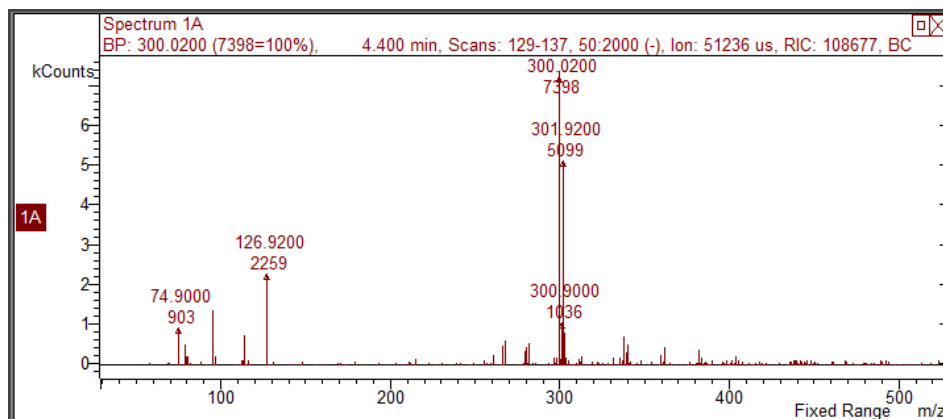


Rysunek 6. Widmo C^{13} NMR tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu.
 Figure 6. Spectrum C^{13} NMR thiosemicarbazone of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one.



Rysunek 7. Wzór tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu przyporządkowujący sygnały widma C^{13} NMR atomom węgla zawartym w cząsteczce.
 Figure 7. Structure of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one thiosemicarbazones. Assignment of C^{13} NMR spectrum signals to carbons contained in the molecule

Dodatkowo wykonano widmo masowe przedstawione na rysunku 8 jednego z produktów którym był tiosemikarbazon 1-(4-bromofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu. Ujawniło ono masę związku wynoszącą 301 Daltonów. Odpowiada to przewidywanej strukturze, którą przedstawiono wzorem 7.



Rysunek 8. Widmo masowe o ujemnej polaryzacji tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu.
 Figure 8. Mass spectrum negative polarization of 1-(4-bromophenyl)-1-hydroxypropan-2-one thiosemicarbazones.

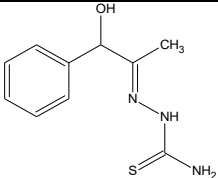
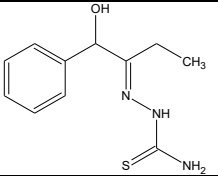
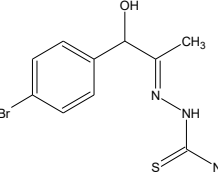
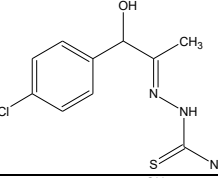
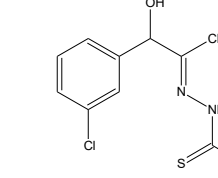
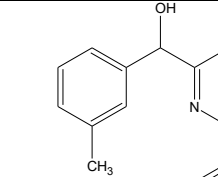
Tiosemikarbazony są znane z nietypowych reakcji między innymi ze względu na występowanie form tautomerycznych. Specyficzną reaktywność tiosemikarbazonydu pre

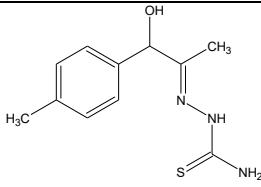
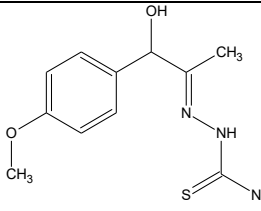
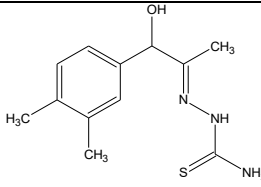
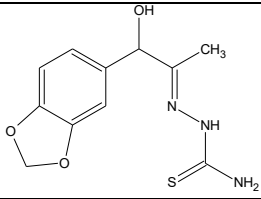
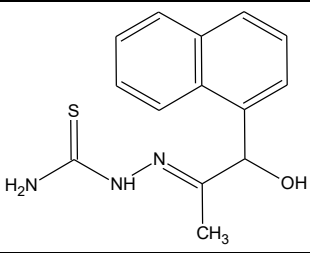
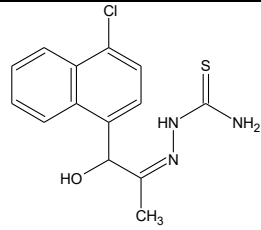
prezentują liczne publikacje [28], [29], [30], [31], [32]. Szczególnie za względu na wyjątkowo reaktywny układ alfa-aminoketonu można się spodziewać występowania nietypowej reaktywności takich struktur.

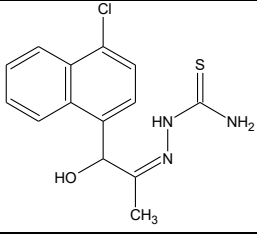
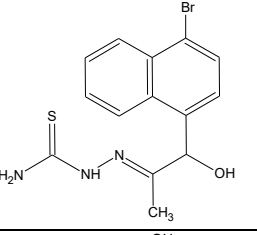
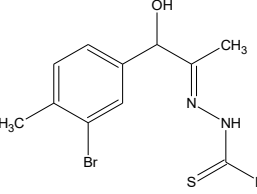
Wszystkie otrzymane związki przedstawiono w **tabeli 2**.

Tabela 2. Otrzymane w wyniku badań związki.

Table 2. Compounds obtained as a result of research.

L.p.	Wzór	Temperatura topnienia	wydajność	Masa molowa
1		197-200 (rozkład)	51%	223,3
2		158-161 (rozkład)	13-21%	237,3
3		203-208 (rozkład)	75%	302,2
4		211-214 (rozkład)	67-70%	257,7
5		191-193 (rozkład)	35-44%	257,7
6		188-189 (rozkład)	45%	237,3

7		205-207 (rozkład)	64%	237,3
8		200-202 (rozkład)	35%	253,3
9		198-200 (rozkład)	28%	251,3
10		192-194 (rozkład)	16%	267,3
11		196-198 (rozkład)	16%	273,3
12		190-192 (rozkład)	14%	307,8

12		190-192 (rozkład)	14%	307,8
13		187-189 (rozkład)	22,5	352,2
14		191-192 (rozkład)	29%	316,2

Analizując otrzymane wydajności obserwujemy, że duży wpływ na przebieg reakcji ma długość łańcucha alifatycznego (podstawnik R_1 , wzory 3 i 4). Im dłuższy łańcuch alifatyczny w podstawniku R_1 tym mniejsza wydajność reakcji. Wydajności reakcji także znacznie spadają w przypadku substratów zawierających podstawniki w pierścieniu aromatycznym w pozycji meta. Najlepsze wydajności obserwuje się w pochodnych propiofenonu zawierających elektroujemne podstawniki w pozycji para w pierścieniu aromatycznym takie jak chlor, brom, czy metyl. W przypadku zastosowania pochodnych butylofenonu wydajności produktów gwałtownie spadają. Natomiast w przypadku pochodnych walerofenonu i heksanofenonu reakcja nie zachodzi wcale i nawet po długotrwałym ogrzewaniu w mieszaninie reakcyjnej występują jedynie nieprzereagowane substraty jak odpowiednia pochodna alfa-aminoketonu oraz tiosemikarbazyd.

Część eksperymentalna

Tiosemikarbazony otrzymywano według procedury opisanej poniżej. Numeracja związków według tabeli 2.

Do kolby okrągłodennej o pojemności 100 ml zawierającej 30 ml metanolu i 30 ml wody wprowadzono 0,5 g tiosemikarbazynu (0,0055 mola), około 1,5 g odpowiedniego alfa-aminoketonu (0,006 mola) oraz 2 g octanu sodu. Całość ogrzewano od około 10 minut do 2 godzin. W trakcie ogrzewania zaobserwować można było wydzielające się białe kryształy produktu. Czas grzania był zależny od rozkładu tiosemikarbazynu, gdyż w niektórych przypadkach zbyt długi czas ogrzewania prowadził do wydzielania się siarki. Po ostudzeniu mieszaniny kryształy odsączono i przekryształizowano z mieszaniny metanol woda w stosunku 2:1, lub przemywano wodą, a następnie krystalizowano z izopropanolu. Strukturę potwierdzano za pomocą analizy NMR.

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksypropan-2-onu (1).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloaminopropiofenonu (0,007 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 810 mg tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 51%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,72 (s, 3H, CH_3); 5,17 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,84 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,28-7,24 (m, H, aromat); 7,39-7,30 (m, 4H, aromat); 8,02 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,07 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 76,2; 126,7; 126,7; 127,8; 128,7; 128,7; 142,1; 154,2; 179,6.

Temperatura topnienia: 197-200 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu (2).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloaminobutyrofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 220 mg tiosemikarbazonu 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 13%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,71 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5$ Hz); 2,39-2,12 (m, 2H, CH_2); 5,18 (d, H, OH, $J=5,6$ Hz); 5,79 (d, H, CHOH, $J=5,6$); 7,29-7,23 (m, H, aromat); 7,41-7,31 (m, 4H, aromat); 8,10 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,13 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 10,6; 19,6; 75,6; 126,9; 126,9; 127,8; 128,6; 128,6; 142,2; 157,5; 179,5.

Temperatura topnienia: 158-161 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

W innym wariacie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloaminobutyrofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano również tiosemikarbazon 1-fenyl-1-hydroksybutan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku w ilości 330 mg, wydajność 21%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 0,71 (t, 3H, CH_3 , $J=7,5$ Hz); 2,38-2,13 (m, 2H, CH_2); 5,17 (d, H, OH, $J=14,9$ Hz); 5,77 (d, H, CHOH , $J=14,9$); 7,29-7,24 (m, H, aromat); 7,40-7,30 (m, 4H, aromat); 8,10 (s, H, NH_2); 8,18 (s, H, NH_2); 10,13 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 10,6; 19,6; 75,6; 126,9; 126,9; 127,8; 128,6; 128,6; 142,2; 157,5; 179,5.

Temperatura topnienia: 158-161 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu (3).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-bromopropiofenonu (0,0054 mola), 0,5 g tiosemikarbazydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1210 mg tiosemikarbazonu 1-(4-bromofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 74,7%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,16 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,95 (d, H, CHOH , $J=4,9$); 7,36-7,30 (m, 2H, aromat); 7,56-7,51 (m, 2H, aromat); 8,01 (s, H, NH_2); 8,20 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 120,9; 128,9; 128,9; 131,7; 131,7; 141,5; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 203-208 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu (4).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 2,8 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropiofenonu (0,02 mola), 0,9 g tiosemikarbazydu oraz 3,7 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 2080 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chlorofenyl)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 67%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,18 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,94 (d, H, CHOH , $J=4,9$); 7,41-7,39 (m, 4H, aromat); 8,01 (s, H, NH_2); 8,20 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,5; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 132,4; 141,1; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 211-214 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

W innym wariacie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloamino-4-chloropropiofenonu (0,006 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1090 mg tiosemikarbazynu 1-(4-chlorofenilo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 70%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,18 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,95 (d, H, CHOH , $J=4,9$); 7,42-7,39 (m, 4H, aromat); 8,01 (s, H, NH_2); 8,19 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,5; 128,5; 128,5; 128,6; 128,6; 132,4; 141,1; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 211-214 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazynu 1-(3-chlorofenilo)-1-hydroksypropan-2-onu (5).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3-chloropropiofenonu (0,02 mola), 1,6 g tiosemikarbazynu oraz około 6 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 1920 mg tiosemikarbazynu 1-(3-chlorofenilo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 35%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,73 (s, 3H, CH_3); 5,19 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 5,99 (d, H, CHOH , $J=5,0$); 7,44-7,31 (m, 4H, aromat); 8,03 (s, H, NH_2); 8,21 (s, H, NH_2); 10,11 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 125,3; 126,4; 127,8; 130,6; 133,5; 144,7; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-193 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

W innym wariacie zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-etyloamino-3-chloropropiofenonu (0,006 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 690 mg tiosemikarbazynu 1-(3-chlorofenilo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 44%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,73 (s, 3H, CH_3); 5,18 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 6,00 (d, H, CHOH , $J=5,0$); 7,46-7,31 (m, 4H, aromat); 8,04 (s, H, NH_2); 8,21 (s, H, NH_2); 10,10 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 75,6; 125,3; 126,4; 127,8; 130,6; 133,5; 144,7; 153,6; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-193 °C rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (6).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-3-metylopropiofenonu (0,0064 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 690 mg tiosemikarbazonu 1-(3-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 45%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH₃); 2,30 (s, 3H, CH₃); 5,12 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,79 (d, H, CHOH, J=4,9); 7,11-7,02 (m, 1H, aromat); 7,25-7,13 (m, 3H, aromat); 8,03 (s, H, NH₂); 8,18 (s, H, NH₂); 10,06 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 21,6; 76,2; 123,9; 127,4; 128,5; 128,6; 137,7; 142,0; 154,2; 179,5.

Temperatura topnienia: 188-189 °C rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (7).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-4-metylopropiofenonu (0,0064 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 970 mg tiosemikarbazonu 1-(4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 64%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH₃); 2,28 (s, 3H, CH₃); 5,12 (d, H, OH, J=4,7 Hz); 5,76 (d, H, CHOH, J=4,7); 7,15 (d, 2H, aromat, J=7,9 Hz); 7,25 (d, 2H, aromat, J=8,0 Hz); 8,03 (s, H, NH₂); 8,17 (s, H, NH₂); 10,05 (s, H, NH)

¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,9; 21,2; 76,0; 126,6; 126,6; 129,2; 129,2; 136,9; 139,1; 154,3; 179,5.

Temperatura topnienia: 205-207 °C rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (8).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodorku alfa-metyloamino-4-metoksypropiofenonu (0,0065 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 580 mg tiosemikarbazonu 1-(4-metoksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 35%.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH₃); 3,74 (s, 3H, CH₃); 5,10 (d, H, OH, J=4,9 Hz); 5,73 (d, H, CHOH, J=4,9); 6,92-6,87 (m, 2H, aromat); 7,30-7,25 (m, 2H, aromat); 8,03 (s, H, NH₂); 8,17 (s, H, NH₂); 10,05 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 13,0; 55,5; 75,8; 114,1; 114,1; 127,9; 127,9; 134,0; 154,4; 159,0; 179,5.

Temperatura topnienia: 200-202 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (9).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3,4-dimetylopropiofenonu (0,0066 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 470 mg tiosemikarbazonu 1-(3,4-dimetylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 28%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,70 (s, 3H, CH_3); 2,19 (s, 3H, CH_3); 2,20 (s, 3H, CH_3); 5,08 (d, H, OH, $J=4,9$ Hz); 5,72 (d, H, CHOH, $J=4,9$); 7,14-7,03 (m, 3H, aromat); 8,03 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,03 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 13,0; 19,5; 20,0; 76,1; 124,2; 127,9; 129,7; 135,6; 136,3; 139,4; 154,4; 179,5.

Temperatura topnienia: 198-200 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (10).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3,4-metylenodioksypropiofenonu (0,004 mola), 0,3 g tiosemikarbazynu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 180 mg tiosemikarbazonu 1-(3,4-metylenodioksyfenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 16%.

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,07 (d, H, OH, $J=5,0$ Hz); 5,77 (d, H, CHOH, $J=5,0$); 5,99 (s, 2H, CH_2); 7,91-6,81 (m, 3H, aromat); 8,04 (s, H, NH_2); 8,17 (s, H, NH_2); 10,06 (s, H, NH)

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,8; 75,9; 101,4; 107,0; 108,4; 120,0; 136,1; 146,9; 147,7; 154,3; 179,5.

Temperatura topnienia: 192-194 $^{\circ}\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu (14).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-3-bromo-4-metylopropiofenonu (0,005 mola), 0,5 g tiosemikarbazynu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 470 mg tiosemikarbazonu 1-(3-bromo-4-metylofenylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 29%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 2,34 (s, 3H, CH_3); 5,12 (d, H, OH, $J=4,8$ Hz); 5,91 (d, H, CHOH, $J=4,8$); 7,13 (dd, H, aromat, $J_1=8,2$ Hz; $J_2=2,1$ Hz); 7,36-7,24 (m, 1H, aromat); 7,54 (d, H, aromat, $J=8,2$ Hz); 8,02 (s, H, NH_2); 8,20 (s, H, NH_2); 10,08 (s, H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 23,0; 75,6; 123,4; 126,2; 129,3; 132,4; 137,4; 141,8; 153,7; 179,6.

Temperatura topnienia: 191-192 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu (11).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1,5 g chlorowodoru alfa-metyloamino-propionafonu (0,007 mola), 0,5 g tiosemikarbazonydu oraz 2 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 310 mg tiosemikarbazonu 1-naftylo-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 16%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,92 (d, H, OH, $J=4,2$ Hz); 6,01 (d, H, CHOH, $J=4,2$); 7,56-7,48 (m, 3H, aromat); 7,71 (d, 1H, aromat, $J=7,0$ Hz); 7,87 (d, H, aromat, $J=8,1$ Hz); 7,93 (dt, H, aromat, $J_1=6,6$ Hz; $J_2=2,8$ Hz); 8,12 (s, H, NH_2); 8,22 (s, H, NH_2); 8,41-8,34 (m, H, aromat); 10,07 (s, H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,7; 73,7; 124,7; 124,9; 125,8; 126,1; 126,5; 128,5; 128,9; 130,8; 133,8; 137,3; 153,5; 179,6.

Temperatura topnienia: 196-198 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu (12).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-chloropropionafonu (0,0035 mola), 0,3 g tiosemikarbazonydu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 155 mg tiosemikarbazonu 1-(4-chloronaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 14%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,92 (d, H, OH, $J=4,2$ Hz); 6,13 (d, H, CHOH, $J=4,2$); 7,71-7,59 (m, 3H, aromat); 7,93 (d, 1H, aromat, $J=7,8$ Hz); 8,10 (s, H, NH_2); 8,19 (dd, H, aromat, $J_1=8,4$, $J_2=0,8$ Hz); 8,22 (s, H, NH_2); 8,46 (d, H, aromat, $J=8,4$ Hz); 10,07 (s, H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,5; 73,3; 122,2; 125,6; 125,7; 127,4; 127,5; 128,0; 130,1; 131,6; 132,1; 137,9; 153,0; 179,6.

Temperatura topnienia: 190-192 $^\circ\text{C}$ rozkład

Otrzymywanie tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu (13).

Związek otrzymano według procedury opisanej w rozdziale 5.5. W reakcji zastosowano 1 g chlorowodoru alfa-metyloamino-4-bromopropionafonu (0,0034 mola), 0,3 g tiosemikarbazynu oraz 1,3 g bezwodnego octanu sodu. Otrzymano 270 mg tiosemikarbazonu 1-(4-bromonaftylo)-1-hydroksypropan-2-onu w postaci białego krystalicznego proszku, wydajność 22,5%.

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz, ppm): δ 1,71 (s, 3H, CH_3); 5,92 (d, H, OH, $J=4,2$ Hz); 6,13 (d, H, CHOH, $J=4,2$); 7,71-7,59 (m, 3H, aromat); 7,93 (d, 1H, aromat, $J=7,8$ Hz); 8,10 (s, H, NH_2); 8,19 (dd, H, aromat, $J_1=8,4$, $J_2=0,8$ Hz); ; 8,22 (s, H, NH_2); 8,46 (d, H, aromat, $J=8,4$ Hz); 10,07 (s, H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO, 126 MHz, ppm): δ 12,5; 73,3; 122,2; 125,6; 125,7; 127,4; 127,5; 128,0; 130,1; 131,6; 132,1; 137,9; 153,0; 179,6.

Temperatura topnienia: 187-189 $^\circ\text{C}$ rozkłada.

Podsumowanie

Zsyntezowano bibliotekę 14 nowych nieopisanych wcześniej w literaturze związków według nieznanego dotychczas mechanizmu reakcji. Prawdopodobnie zasadowa enoliza substratów jest przyczyną przebiegu reakcji według mechanizmu odmiennego od znanych dotychczas. Być może brak obecności kwasu octowego w reakcji i powstałe zasadowe środowisko było przyczyną odłączenia się grupy aminowej i przegrupowania grupy ketonowej. Otrzymane w ten sposób struktury mogą odgrywać w przyszłości istotne znaczenie w projektowaniu nowych leków przeciwpasożytniczych. Być może staną się ważnymi elementami projektowanych związków o aktywności biologicznej, co może zainteresować przemysł farmaceutyczny.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] V.H. Pham, T.P. Dung Phan, D. Chau Phan, B. Duong Vu. *Molecules*, 2020, **2**, 324.
- [2] R.J.W. Rees, J.M. Robson. *British Journal of Pharmacology*, 1951, **6**, 83.
- [3] F.E. Anderson, Ch.J. Duca, J.V. Scudi. *Journal of The American Chemical Society*, 1951, **73**, 4967.
- [4] E. Hoggarth, A.R. Marti. *British Journal of Pharmacology*, 1951, **6**, 454.
- [5] V.C. Dewey, G.W. Kidder, R.E. Parks. *Journal of general microbiology*, 1952, **6**, 181.
- [6] G. Turan-Zitouni, A. Ozdemir, Z.A. Kaplancikli, K. Benkli, P. Chevallet, G. Akalin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, **43**, 981.
- [7] *Leki przeciwgruźlicze*, praca zbiorowa pod redakcją prof. Janiny Misiewicz, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1956.
- [8] J.A. Mbah, G.A. Ayimele, E.N. Eyonganyoh, E.N. Nfor, *International Journal of Organic Chemistry*, 2017, **7**, 83.
- [9] D.C. Quenelle, K.A. Keith, E.R. Kern. *Antyvirial Research*, 2006, **71**, 24.

- [10] M.V. Oliveira Cardoso, L.R.P. Siqueira, E.B. Silva, L.B. Costa, M.Z. Hernandez, M.M. Rabello, R.S. Ferreira, L.F. Cruz, D.R. Magalhaes Moreira, V.R.A. Pereira, M.C.A. Brelaz de Castro, P.V. Bernhardt, A.C.L. Leite, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, **86**, 48.
- [11] X. Du, Ch. Guo, E. Hansell, P.S. Doyle, C.R. Caffrey, T.P. Holler, J.H. McKerrow, F.E. Cohen. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, **45**, 2695.
- [12] L. Blau, R.F. Menegon, G.H.G. Trossini, J.V.D. Molino, D. Gomes Vital, R.M. Barretto Cicarelli, G. Duó Passerini, P. Longhin Bosquesi, Ch. Man Chin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, **67**, 142.
- [13] N.C. Fonseca, L.F. Cruz, F. Silva Villela, G. Aparecida do Nascimento Pereira, J.L. Siqueira-Neto, D. Kellar, B.M. Suzuki, D. Ray, T.B. Souza, R.J. Alves, P.A. Sales Júnior, A.J. Romanha, S.M. Fonseca Murta, J.H. McKerrow, C.R. Caffrey, R.B. Oliveira, R. Salgado Ferreira, R. *Journals American Society for microbiology*. 2015, **59**, 2666.
- [14] N. Parul, N. Subhangkar, N. Arun. *International Research Journal of Pharmacy*, 2012, **3**, 350.
- [15] H.R. Fatondji, S. Kpoviessi, F. Gbaguidi, J. Bero, V. Hannaert, J. Quetin-Leclercq, J. Poupaert, M. C.G. Moudachirou, Accrombessi. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, **22**, 2151.
- [16] A. You, J. Zhou, S. Song, G. Zhu, H. Song, W. Yi. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, **93**, 255.
- [17] M.D. Hall, N.K. Salam, J.L. Hellawell, H.M. Fales, C.B. Kensler, J.A. Ludwig, G. Szakacs, D.E. Hibbs, M.M. Gottesman. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, **52**, 3191.
- [18] D.C. Quenelle, K.A. Keith, E.R. Kern. *Antiviral Research* 2006, **71**, 24.
- [19] G. Pelosi, F. Bisceglie, F. Bignami, P. Ronzi, P. Schiavone, M.C. Re, C. Casoli, E. Pilotti, E. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, **53**, 8765.
- [20] R.J. Glisoni, M.L. Cuestas, V.L. Mathet, J.R. Oubiña, A.G. Moglioni, A. Sosnik, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, **47**, 596.
- [21] M. Serda, D.S. Kalinowski, N. Rasko, E. Potuckova, A. Mrozek-Wilczkiewicz, R. Musiol, J.G. Małecki, M. Sajewicz, A. Ratuszna, A. Muchowicz, J. Gołab, T. Simunek, R. Richardson, J. Polanski, *Plos One*, 2014, **9**, 1.
- [22] E. Pahontu, F. Julea, T. Rosu, V. Purcarea, Y. Chumakov, P. Petrenco, A. Gulea, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2015, **19**, 865.
- [23] P. Padmanabhan, S. Khaleefathullah, K. Kaveri, G. Palani, G. Ramanathan, S. Thennarasu, U.T. Sivagnanam, *Journal of Medicinal Virology*, 2017, **89**, 546.
- [24] D. Kozakiewicz, J. Polański, J. Jampilek, A. Imramowsky, S. Stepankova, *Patent polski P.420629*, luty 23, 2017.
- [25] D. Kozakiewicz, J. Polański, J. Jampilek, A. Imramowsky, S. Stepankova *Patent polski P.420626*, luty 23, 2017.
- [26] E. Bermejo, A. Castineiras, D.X. *Journal of Molecular Structure*, 2003, **650**, 93.
- [27] A. A. Aly, A. A. Hassan, M. A. M. Goma; E. M. El-Sheref, *Arkivoc*, 2007, **14**, 1.
- [28] T. Karakurt, M. Dincer, A. Cukurovali, I. Yilmaz, 2012, **1024**, 176.
- [29] M. Chayah, M. E. Camacho, M. D. Carrion, M. A. Gallo, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2016, **54**, 793.
- [30] M. M. Krayushkin, B. V. Lichitskii, A. P. Mikhalev, B. V. Nabatov, A. A. Dudinov, S. N. Ivanov, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2005, **41**, 87.
- [31] K. K. Gangu, S. Maddila, S. N. Maddila, S. B. Joannalagadda, *molecule*, 2016, **21**, 1.
- [32] T. Teraji, Y. Shiokawa, K. Okumura, Y. Sato, *Patent amerykański US.4616014*, październik 7, 1986.

INFORMACJE

MECENASI WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH



Hydrolab to polska firma z ponad 20-letnim doświadczeniem na rynku. Jesteśmy dobrze zorganizowanym, nowoczesnie zarządzanym przedsiębiorstwem.

Produkujemy laboratoryjne demineralizatory, zaprojektowane zgodnie z wytycznymi polskich i europejskich norm, wykorzystując najnowsze technologie oczyszczania wody.

Jesteśmy w stanie zaplanować całą gospodarkę wodną w laboratorium, z pełną dokumentacją kwalifikacyjną.

Hydrolab aktualnie posiada w swojej ofercie ponad sto modeli urządzeń do oczyszczania wody.



Firma CEMIS-TECH Sp. z o.o. powstała w celu promowania ekologicznych rozwiązań firmy SOAPY-EUROPE na rynku polskim i rynkach środkowej Europy.

Jednakże energiczne poczynania naszego profesjonalnego zespołu, zaowocowały rozszerzeniem działalności na segment laboratoryjny.

W chwili obecnej CEMIS-TECH Sp. z o.o. jest wyłącznym i autoryzowanym przedstawicielem w Polsce tak uznanych firm jak: CEM Corporation, Teledyne ISCO Inc., Syrris Ltd, JACOMEX SAS, ThalesNano Inc, SOAPY Europe SRL, Mantech Inc., ZUELAB.

Ambicją naszej firmy jest dostarczenie Państwu nie tylko zamówionego sprzętu. Nasi specjaliści pomogą w wyborze urządzeń i dostosują ofertę do Państwa specyficznych wymagań aplikacyjnych. Proponujemy też grupowe bądź indywidualne szkolenia w naszym laboratorium aplikacyjnym w Kamp-Lintfort lub w Poznaniu. Ułatwi to Państwu szybkie opracowanie własnych metodyk analitycznych lub przygotowania próbek do analizy.

CEMIS-TECH Sp. z o.o. organizuje we współpracy z Uniwersytetem Jana Kochanowskiego w Kielcach coroczne Sympozjum na Łysej Górze. Możecie tam Państwo zapoznać się z najnowszymi osiągnięciami polskiej i światowej analityki chemicznej, a także indywidualnie skonsultować swoje problemy z najwybitniejszymi postaciami polskiej chemii.

Medale i Nagrody wręczone podczas Zjazdu PTChem w Poznaniu 2024 r.

Członkostwo Honorowe PTChem

prof. dr hab. inż. Krzysztof Matyjaszewski, Carnegie Mellon University, Pittsburg, USA

prof. dr hab. Izabela Nowak, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Medal im. Jędrzeja Śniadeckiego

prof. dr hab. inż. Teofil Jesionowski, Wydział Technologii Chemicznej, Politechnika Poznańska

Medal im. Stanisława Kostaneckiego

Prof. dr hab. inż. Piotr Balczewski, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, Łódź

Medal im. Jana Zawidzkiego

Prof. dr hab. Michał K. Cyrański, Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski

Medal im. Bogusławy i Włodzimierza Trzebiatowskich

Prof. dr hab. Grażyna Stochel, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński

Medal im. Ignacego Mościckiego

Prof. dr hab. inż. Władysław Wieczorek, Wydział Chemiczny, Politechnika Warszawska

Medal im. Wiktora Kemuli

Prof. dr hab. Danuta Baralkiewicz, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Medal im. Jana Harabaszewskiego

Prof. dr hab. Martin Bílek, Wydział Edukacji, Uniwersytet Karola w Pradze

Nagroda PTChem za osiągnięcie naukowe w roku 2023

dr hab. inż. Paulina Kasperkiewicz-Wasilewska, prof. PWr, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska

Nagroda PTChem za wyróżnioną rozprawę doktorską w roku 2023

dr Monika Flejszar, Wydział Chemiczny, Politechnika Rzeszowska

Nagroda PTChem za wyróżnioną pracę magisterską w roku 2023

mgr Kacper Muras, Wydział Chemii, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Nagroda im. Jacka Rychlewskiego 2024

mgr Bartosz Tyrcha, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Nagroda im. Jacka Gawrońskiego 2024

mgr inż. Radosław Gaida, Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska

Nagroda im. Bronisława Znatowicza 2024

prof. dr hab. Bogusław Buszewski, Kujawsko Pomorskie Centrum Naukowo-Technologiczne im. prof. Jana Czochrańskiego

Medal Okolicznościowy i Odznaka Honorowa

prof. dr hab. Iwona Łakomska, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

prof. dr hab. Renata Gadzała-Kopciuch, Wydział Chemii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Medal Okolicznościowy

mgr inż. Jerzy Klimczak – Prezes SITPChem

prof. dr hab. inż. Barbara Becker – Politechnika Gdańska

prof. dr hab. Artur Michalak – Uniwersytet Jagielloński

dr hab. Dagmara Jacewicz, prof. UG – Uniwersytet Gdański

prof. dr hab. Agnieszka Nosal-Wiercińska – Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

dr hab. Paweł Rodziewicz, prof. UJK – Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Agnieszka Plóciennik – Dyrektor biura ZG PTChem

dr Joanna Drzeżdżon – Uniwersytet Gdański

Renaud Huynh – Dyrektor Musée Curie w Paryżu

dr hab. Tomasz Pospieszny, prof. UAM – Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

mgr Ewelina Wajs-Baryła – Wydawnictwo SOPHIA

Wyróżnienie Polskiego Towarzystwa Chemicznego im. Zofii Matysikowej 2023

dr Piotrowska-Falandysz Monika – oddział gdański

mgr Bekas Anna – oddział krakowski

mgr inż. Gawlik Anna – oddział lubelski

mgr Tarczyńska Joanna – oddział łódzki

mgr inż. Osiejewska Beata – oddział poznański

mgr Morawska Barbara – oddział szczeciński

mgr Szczypkowska Anna – oddział warszawski

mgr Wróblewska Małgorzata – oddział wrocławski

Dyplom uznania - Olimpijczycy 2024

(56. Międzynarodowa Olimpiada Chemiczna (IChO), Rijad, Arabia Saudyjska)

Michał Lipiec, V LO im. Augusta Witkowskiego w Krakowie – **złoty medal**

Piotr Olbryś, XIV LO im. Stanisława Staszica w Warszawie – **złoty medal**

Mikołaj Warda, XIV LO im. Stanisława Staszica w Warszawie – **srebrny medal**

Wiktor Kępiński, II LO im. Mieszka I w Szczecinie – **srebrny medal**

Zmarł prof. dr hab. inż. Janusz Zachara członek Prezydium ZG PTChem w kadencji 2022-2024

Z głębokim żalem zawiadamiamy, że 22 września 2024 roku w wieku 69 lat, zmarł prof. dr hab. inż. Janusz Zachara, pracownik Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, Przewodniczący Rady Dyscypliny Naukowej Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej i członek Prezydium Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Chemicznego w kadencji 2022-2024. Wybitny specjalista w dziedzinie krystalografii, ceniony naukowiec o olbrzymiej wiedzy oraz wielkim autorytecie zawodowym i moralnym, znakomity pedagog i wychowawca wielu pokoleń chemików. Informacja o pogrzebie załączona poniżej. ZG PTChem przekaże książki na nagrody dla laureatów Olimpiady Chemicznej.



Wybory do władz PTChem na kadencję 2025-2028

Z wielką przyjemnością chcemy poinformować, że w dniu 15 września 2024, podczas 66. Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Poznaniu, odbyły się wybory do władz naszego Towarzystwa.

W okresie od 1 stycznia 2025 do 31 grudnia 2028 władze w PTChem będą sprawowali:

Prezes Zarządu Głównego - prof. dr hab. Robert Pietrzak

Członkowie Prezydium Zarządu Głównego

1. Dr hab. Dagmara Jacewicz, prof.UG
2. Prof. dr hab. Rafał Latajka
3. Prof. dr hab. Artur Michalak

-
4. Dr hab. Krzysztof Miecznikowski, prof. UW
 5. Prof. dr hab. Agnieszka Nosal-Wiercińska
 6. Dr hab. Paweł Rodziewicz, prof. UJK
 7. Prof. dr hab. Sławomira Skrzypek
 8. Dr hab. Inż. Elwira Wróblewska, prof. ZUT

Członkowie Komisji Rewizyjnej

1. Dr hab. Grażyna Chwatko, prof. UŁ (UŁ)
2. Dr inż. Alicja Kluczyk (UWr)
3. Prof. dr hab. Bogusława Łęska (UAM)
4. Prof. dr hab. Alina Sionkowska (UMK)
5. Prof. dr hab. Małgorzata Wiśniewska (UMCS)

Członkowie Sądu Koleżeńskiego

1. Prof. dr hab. inż. Krystyna Czaja (UO)
2. Prof. dr hab. Artur Krężel (UWr)
3. Prof. dr hab. Maciej Kubicki (UAM)
4. Prof. dr hab. Paweł Kulesza (UW)
5. Dr hab. Robert Zakrzewski, prof. UŁ

Serdecznie gratulujemy !

Prof. B. Buszewski doktorem *honoris causa* Politechniki Łódzkiej

W dniu 30.10.2024 r. Prof. Bogusław Buszewski, Prezes ZG PTChem w latach 2010-2015, otrzymał najwyższą akademicką godność nadaną przez Senat Politechniki Łódzkiej. Dziekan Wydziału Chemicznego, prof. Małgorzata Iwona Szynkowska-Jóźwik, w wygłoszonej laudacji podkreśliła znaczący wkład profesora w rozwój współczesnej chemii, jego osiągnięcia naukowe i organizacyjne, a także zaangażowanie w edukację młodych badaczy. Zaznaczyła również, że prof. Buszewski jest jednym z najczęściej cytowanych chemików w Polsce.



Patronat PTChem nad trzytomową książką PWN „Chemia nieorganiczna”

Polskie Towarzystwo Chemiczne objęło patronat nad książką „Chemia Nieorganiczna” autorstwa Marka Wellera, Tiny Overton, Jonathana Rourke, Frasera Armstronga w tłumaczeniu Małgorzaty Kaczmarek, Renaty Jastrzęb, Martynty Nowak i Justyny Frymark.

Materiał zawarty w tej książce został logicznie i systematycznie podzielony na trzy odrębne tomy: w tomie 1. Fundamenty, przedstawiono podstawowe zasady chemii nieorganicznej. W tomie 2. Pierwiastki i ich związki, podzielono przedstawione treści na „podstawy” i „szczegóły”, umożliwiając łatwe wyciągnięcie kluczowych zasad leżących u podstaw reakcji przed ich dogłębnym zbadaniem. W tomie 3. Poszerzanie horyzontów, wprowadzono zajmujące interdyscyplinarne najnowsze badania z chemii nieorganicznej. Zachęcamy do odwiedzania księgarni PWN: <https://ksiegarnia.pwn.pl/Chemia-nieorganiczna>



Chemia nieorganiczna
kompendium wiedzy w trzech tomach

Sprawdź!

Patronat PTChem nad trzytomową książką PWN „Chemia wokół nas”

Polskie Towarzystwo Chemiczne objęło patronat nad książką „Chemia wokół nas” autorstwa Andrew Burrowsa, Johna Holmana, Parsonsa Andrew, Simona Lancastera, Tyny Overton w tłumaczeniu Henryka Koroniaka, Jakuba Grajewskiego, Pawła Skowronka, Katarzyny Koroniak-Szejn i Jana Mileckiego.

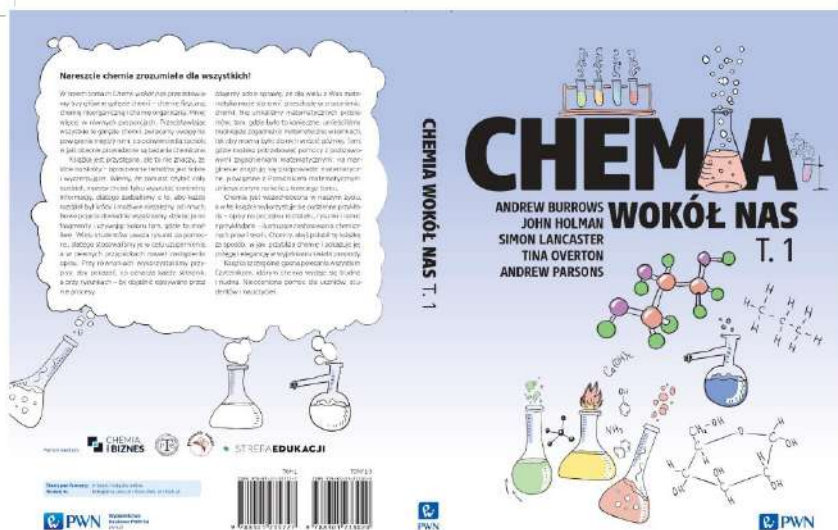
W trzech tomach Chemii wokół nas przedstawiono trzy główne gałęzie chemii – chemię fizyczną, chemię nieorganiczną i chemię organiczną.

Zachęcamy do odwiedzania księgarni PWN:

<https://ksiegarnia.pwn.pl/Chemia-wokol-nas-Tom-1,1069056199,p.html>

<https://ksiegarnia.pwn.pl/Chemia-wokol-nas-Tom-3,1069056182,p.html>

<https://ksiegarnia.pwn.pl/Chemia-wokol-nas-Tom-2,1069056178,p.html>



Studia podyplomowe "Wyroby Lakierowe. Technologia i Zastosowanie"

Dwusemestralne studia podyplomowe prowadzone są w Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej.

Kolejna 7 sesja rozpoczyna się **8 marca 2025**. Termin zgłaszania **31.01.2025**.

Zajęcia odbywają się w Politechnice Krakowskiej, w Łukasiewicz Instytucie ds. Materiałów Polimerowych w Gliwicach oraz w 2 fabrykach. Egzamin końcowy odbędzie się w grudniu 2025

Studia Podyplomowe przekazują kompletną, praktyczną i przydatną wiedzę z zakresu najnowszych technologii i stosowania wszystkich rodzajów farb i lakierów.

W trakcie studiów prowadzone są wykłady a także zajęcia praktyczne w laboratoriach oraz w przemyśle. Wykładowcami są naukowcy, specjaliści z instytutów badawczych z kraju i za granicą, oraz praktycy z przemysłu.

Bliższe informacje wraz z kartą zgłoszenia na studia dostępne są na stronie: <https://studiafarby.pk.edu.pl/>



REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPISMIĘ „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne wartościowe materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkowa ofertę Wydawnictwa stanowi seria, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, gdzie publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informacje na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” wydawane są zarówno w wersji drukowanej jak i elektronicznej. Wersja elektroniczna udostępniana jest bezpłatnie w Internecie.

Czasopismo jest indeksowane/abstraktowane w kilku bazach danych: Chemical Abstracts, Polska Bibliografia Naukowa, BazTech, Polska Bibliografia Lekarska, Index Copernicus, Baza ARIANTA.

2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.

- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/20110216_MNiSW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czasopisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.
- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamanie i naruszanie zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostatecznego wyboru anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. stron nadliczbowych tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stroną jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej- kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”.

Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również za strony drukowane w kolorze (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszczać nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).

- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.

- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginesem z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, nie numerujemy działów: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane.

Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych).

- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczonymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).

- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.

- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).

- Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:

- tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony,

- WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),

- pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),

- pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),

- spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

- Kolejne strony pracy powinny zawierać:

- notki o autorach pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji),

- obszernie streszczenie pracy w języku angielskim (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz słowa kluczowe – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy haseł przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,

- wykaz stosowanych skrótów – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać

i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI

– selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor),

– dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.

- Tabele, rysunki, fotografie

Tabele i rysunki powinny być zamieszczone w przesyłanym tekście oraz dodatkowo (po zatwierdzeniu pracy do druku, na etapie przygotowywania szczołki) dołączone w postaci osobnych plików zapisanych w formacie pdf, doc, jpg, tiff.

Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).

Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.

- Piśmiennictwo cytowane

Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.

W przypadku artykułów z czasopism tradycyjnych, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.

[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, 61, 473.

[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, 51, 3.

W przypadku książek najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.

[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.

[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999

W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.

[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-

20]. Dostępny w Internecie: <http://www.....>

4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy do druku w celu oceny merytorycznej należy przesłać jeden plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

Po uzyskaniu pozytywnej recenzji i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);
- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szrotki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie stron, które w formie druku mają być kolorowe. Brak tej czynności będzie skutkowało czarno-białym wydrukiem wersji papierowej. W przypadku zmian w wersji drukowanej kolorowych rysunków na czarno-białe, prosimy o przesłanie dostosowanych do tego celu rysunków.

Prace prosimy przysyłać pocztą elektroniczną na adres: czasopisma@ptchem.pl, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Magdalena WĄDRZYK, Julia MIŚKIEWICZ, Paulina KASPERKIEWICZ: Peptydowe związki makrocykliczne: nowe perspektywy w diagnostyce i terapii chorób	1405
Monika FLEJSZAR, Paweł CHMIELARZ: Synteza szczołek polimerowych z powierzchni płaskich z wykorzystaniem powierzchniowo inicjowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (SI-ATRP)	1449
Kacper MURAS: Wpływ budowy związku elektroaktywnego na właściwości luminescencyjne i elektrochromowe	1467
Tomasz POSPIESZNY, Izabela NOWAK, Ewelina WAJS-BARYŁA: Metoda Curie	1495
Olga SZYMANIEC, Grzegorz KOWALSKI, Bartłomiej HURNY, Karolina KWACZYŃSKI, Łukasz PÓLTORAK: Druk 3D okiem elektrochemika	1517
Oktawia KALISZ, Marek TOBISZEWSKI, Szymon BOCIAN: Zielone metody przygotowania próbek do celu analizy chromatografią cieczą	1537
Justyna CZAJKA: Dysproz – pierwiastek ziem rzadkich o wysokim potencjale aplikacyjnym	1565
Justyna CZAJKA: Perowskity – przyszłość technologii fotowoltaicznej	1585
Marta GAWEL, Justyna PIECHOCKA, Rafał GŁOWACKI: Tiazynowe i tiazolidynowe pochodne aminokwasów siarkowych i wybranych endogennych aldehydów	1607
Marcin GÓRECKI: Włoskie podróże Marii Skłodowskiej-Curie	1627
Bożena KARBOWSKA, Anna MODRZEJEWSKA-SIKORSKA, Emilia KONOWAŁ: Nowe modyfikowane materiały elektrodowe dla potrzeb voltamperometrycznego oznaczania talu – metodologia badań własnych	1663
Gabriela CAŁKA-KUC, Piotr BANACHOWICZ: Reakcja Rauhuta-Currier – od klasycznych metod do nowoczesnych rozwiązań	1675
Marzena PANDER, Natalia SKAŁECKA, Julia PRUS, Oliwia STANI, Wojciech BURY: Od MOFów „w pigułce” do pigułek w MOFie – przewodnik teoretyczno praktyczny	1697
Magdalena WALASEK-JANUSZ, Patrycja CICHOSZ, Renata NURZYŃSKA-WIERDAK: Olejek tymiankowy w zastosowaniach leczniczych i kosmetycznych (składniki chemiczne i aktywność biologiczna)	1731
Dariusz KOZAKIEWICZ: Tautomeryczna transformacja w tiosemikarbazonach pochodnych alfa-amino-ketonów nowa metodą syntezy pochodnych hydroksy-tiosemikarbazonów, jako związków o potencjalnej aktywności biologicznej	1749
Informacje	1779